

**MARCADORES RETINOVASCULARES COMO
PREDICTORES DE ICTUS ISQUÉMICO,
LEUCOARAIOSIS Y DETERIORO COGNITIVO
VASCULAR.**

Tesis Doctoral presentada por Dña. Iria
Rodríguez Constenla para optar al grado
de Doctora en Medicina y Cirugía por la
Universidad de Santiago de Compostela.

Santiago de Compostela, febrero de 2008.

*A Nico y a mis padres, por
su constante apoyo.*

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todas aquellas personas que a lo largo de mi vida han contribuido a mi formación profesional y al desarrollo de esta tesis.

Al Profesor José Castillo, por su continua motivación y buenos consejos que han hecho posible la realidad de esta tesis, así como en la importante contribución que ha tenido en el desarrollo de mi práctica neurológica diaria. Por la confianza que ha depositado en mí y por su ayuda para que este proyecto llegase a su fin.

A la Dra. Isabel Lema, sin la cual, no habría sido posible la realización del estudio retinográfico, y al Dr. Rogelio Leira, por su colaboración como codirectores de esta tesis por su constante apoyo y estímulo.

Al Dr. Miguel Blanco, por su inestimable ayuda en la realización del estudio neurosonológico, y en otros muchos más aspectos de este trabajo. Por estar siempre disponible cada vez que he necesitado su colaboración.

A Susana Iglesias, la mejor compañera que se puede llegar a tener, y mucho más que eso, una gran amiga, por sus enseñanzas y buenos consejos.

A Susana Arias, Xiana Rodríguez y al Dr. Manuel Rodríguez, por su colaboración y por su ayuda siempre que la he necesitado.

A Lourdes, por su gran disponibilidad y colaboración.

A mis padres por su constante apoyo incondicional, orientación y consejos. Por estar siempre a mi lado y por su inmensa generosidad. A mi padre, el Dr. Isidro Rodríguez, un ejemplo de profesionalidad y pasión por la medicina, que con sus buenos consejos ha hecho posible que pueda estar disfrutando con esta profesión y seguir evolucionando y progresando cada día, lo cual es más fácil cuando se tiene a un gran maestro como punto de referencia.

A mi madre, por su constancia y tenacidad, por su inmenso apoyo y cariño. Por haberme guiado en la vida siempre por el camino correcto. Nada de esto hubiese sido posible sin ella.

A mi marido, Nicolás, por estar siempre a mi lado y comprenderme. Por su generosidad, apoyo y ánimo constante. Por su inmensa paciencia en todos esos momentos en los que ha estado siempre cuando lo he necesitado, ayudándome a resolver muchas dudas y problemas, transmitiéndome la tranquilidad y serenidad necesaria cuando las cosas no salen como uno quiere. Por estar ahí, compartiendo los buenos momentos y ayudando a que los malos no lo sean tanto.

A mi hermano pequeño, Santi, porque es una parte fundamental de mi vida, del que he aprendido muchas más cosas de las que él piensa.

A mis abuelos, José, Lola, Constantino e Isidra, que han contribuido en gran medida a mi formación como persona, así como a mis suegros Nely y Nicolás, por su constante cariño y ayuda.

A TODOS, MUCHAS GRACIAS

INDICE

PÁGINA

1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. ICTUS ISQUÉMICO	3
1.1.1. Concepto.....	3
1.1.2. Epidemiología	3
1.1.3. Clasificación	4
1.1.4. Factores de riesgo vascular	10
1.1.5. Fisiopatología de la isquemia cerebral.....	19
1.2. DETERIORO COGNITIVO DE TIPO VASCULAR.....	24
1.2.1. Concepto	24
1.2.2. Frecuencia	24
1.2.3. factores de riesgo de la demencia vascular	27
1.2.4. Anatomía patológica	29
1.2.5. Fisiopatología.....	30
1.2.6. Manifestaciones clínicas	34
1.2.7. clasificación de la demencia vascular	34
1.2.8. Neuroimagen	47
1.2.9. Criterios diagnósticos.....	50
1.3. LEUCOARAIOSIS.....	53
1.3.1. Concepto	53
1.3.2. Frecuencia	56
1.3.3. Patogenia.....	57
1.3.3.1. Hipótesis isquémica	57
1.3.3.2. Leucoaraiosis y alteraciones en la circulación del líquido cefalorraquídeo.....	72
1.3.3.3. Lesiones de la sustancia blanca y edema cerebral.....	74
1.3.4. Manifestaciones clínicas	74
1.3.5. Diagnóstico	76

1.3.6. Pronóstico	82
1.4. EMBRIOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	84
1.4.1. Organización neural.....	84
1.4.2. Vascularización del encéfalo	88
1.4.3. Vascularización de la retina	90
1.5. RETINOPATÍA	96
1.5.1. Retinopatía diabética	96
1.5.1.1. Patogenia	97
1.5.1.2. Clasificación	99
1.5.2. Retinopatía hipertensiva	108
1.5.2.1. Fisiopatología	108
1.5.3. Retinopatía y patología microvascular cerebral.	122
2. JUSTIFICACIÓN	127
3. OBJETIVOS:.....	133
4. HIPÓTESIS:	137
5. . MATERIAL Y MÉTODOS:	141
5.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	141
5.1.1. Criterios de inclusión:.....	141
5.1.2. Criterios de exclusión:.....	142
5.2. DESCRIPCIÓN DE PARÁMETROS ANALIZADOS Y TÉCNICAS:	142
5.2.1. Variables clínicas	142
5.2.2. Estudio neurosonológico.....	145
5.2.3. Estudio de neuroimagen	146
5.2.4. Evaluación de deterioro cognitivo	148
5.2.5. Estudio retinográfico	152

5.3. MÉTODO ESTADÍSTICO:	153
6. RESULTADOS.....	157
6.1. ANALISIS DESCRIPTIVO	157
6.1.1. Tamaño del estudio	157
6.1.2. Características epidemiológicas de la muestra.....	158
6.1.3. Variables de análisis	159
6.1.3.1. Hallazgos de neuroimagen.....	159
6.1.3.2. Hallazgos retinográficos	159
6.1.3.3. Evaluación de la función cognitiva	161
6.2. ANALISIS COMPARATIVO	161
6.2.1. ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LA MICROANGIOPATÍA.....	161
6.2.1.1. Análisis univariado. Variable dependiente: microangiopatía.	161
6.2.1.1.1. Características epidemiológicas	163
6.2.1.1.2. Neurosonología	163
6.2.1.1.3. Neuroimagen	163
6.2.1.1.4. Deterioro cognitivo	165
6.2.1.2 Modelo de regresión logística variable dependiente: microangiopatía.....	166
6.2.1.2.1. Categorización del índice de pulsatilidad en relación con su asociación con la presencia de microangiopatía retiniana.....	168
6.2.1.2.2 Asociación entre microangiopatía retiniana e infartos lacunares	168
6.2.2. ESTUDIO ESTADISTICO DE LA LEUCOARAIOSIS.....	169
6.2.2.1. Análisis univariado. Variable dependiente: leucoaraiosis.....	169
6.2.2.1.1. Características epidemiológicas	170
6.2.2.1.2. Estudio neurosonológico.....	171
6.2.2.1.3. Estudio de neuroimagen	172
6.2.2.1.4. Deterioro cognitivo	172

6.2.2.1.5. Microangiopatía	173
6.2.2.2. Modelo de regresión logística. Variable dependiente: leucoaraiosis	174
6.2.3. VALOR DE LA MICROANGIOPATÍA RETINIANA COMO MARCADOR DIAGNÓSTICO	176
7. DISCUSIÓN	179
8. CONCLUSIONES	195
9. BIBLIOGRAFIA	199

1. Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ICTUS ISQUÉMICO

1.1.1. CONCEPTO

La isquemia cerebral se produce por una disminución del flujo sanguíneo cerebral, produciendo así alteraciones metabólicas y bioquímicas que producen necrosis celular y alteran el funcionamiento del sistema nervioso. La Organización Mundial de la Salud define el ictus como el desarrollo clínico rápido de signos focales de alteración de la función cerebral sin otra causa aparente que no sea el origen vascular.¹

1.1.2. EPIDEMIOLOGIA

Las enfermedades vasculares cerebrales son la causa de aproximadamente el 10% de las muertes en los países industrializados. El ictus representa la segunda causa de mortalidad en todo el mundo según las estadísticas de la organización mundial de la salud.² La incidencia de ictus isquémico en España es de 174 casos nuevos por 100.000 habitantes y año. La tasa de mortalidad es de 97.7 por cada 100.000 habitantes y año, siendo ligeramente superior en mujeres (111.9 por 100.000 habitantes/año) que en hombres (82.9 por 100.000 habitantes/año).³ Además es la primera causa de discapacidad en adultos. Aproximadamente el 31% de las personas que han presentado un ictus precisa ayuda para la realización de actividades de la vida diaria. El 20% necesitan ayuda para caminar y el 16% requieren cuidados institucionales.

1.1.3. CLASIFICACION

Existen dos tipos principales de ictus. El *isquémico*, en el que el flujo sanguíneo inadecuado provoca un área circunscrita de infarto cerebral y el *hemorrágico*, en el que una extravasación sanguínea en el parénquima cerebral o en el espacio subaracnoideo produce lesión y desplazamiento de las estructuras cerebrales. Los ictus isquémicos se subdividen en isquémicos transitorios e infartos cerebrales y los hemorrágicos en hemorragias intracerebrales y subaracnoideas.

El ataque isquémico transitorio se define como un trastorno episódico y focal de la circulación encefálica o retiniana de comienzo habitualmente brusco que determina la aparición de alteraciones neurológicas en forma de signos o síntomas de breve duración (generalmente minutos), con recuperación completa en el curso de una hora o menos y sin evidencia de infarto en las pruebas de neuroimagen.

En función del mecanismo de producción y siguiendo los criterios TOAST ⁴ los infartos cerebrales se clasifican en :

- ***Infarto cerebral trombótico:*** por estenosis u oclusión de una arteria intracraneal o extracraneal.

Tabla 1. Datos sugerentes de infarto aterotrombótico

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Ausencia de cardiopatía embólica- Existencia de soplo carotídeo ipsilateral al infarto- Existencia de accidentes isquémicos transitorios previos, ipsilaterales al infarto- Inicio no instantáneo del déficit máximo.- Historia de cardiopatía isquémica- Historia de claudicación intermitente
- Angiografía sugerente de oclusión, estenosis o placa “complicada” en el territorio afectado |
|---|

El infarto aterotrombótico es generalmente de tamaño medio-grande, cortical o subcortical y de localización carotídea ó vértebrobasilar, en el cual se cumplen algunos de los criterios siguientes:

- Aterosclerosis con estenosis : estenosis mayor o igual al 50% del diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar), en ausencia de otra etiología.
- Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o de estenosis inferior al 50% de la arteria cerebral media, cerebral posterior ó basilar, en ausencia de otra etiología y en presencia de al menos dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral:
 - *Edad mayor de 50 años*
 - *Tabaquismo*
 - *Hipertensión arterial*
 - *Diabetes Mellitus*
 - *Hipercolesterolemia.*

- **Infarto cerebral embólico:** la oclusión de la arteria está producida por un émbolo originado en otro punto del sistema vascular.

Tabla 2. Criterios diagnósticos del infarto cardioembólico

- Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical.
- En ausencia de otra etiología , algunas de las siguientes cardiopatías embolígenas:
 - Presencia de un trombo o un tumor intracardiaco
 - Estenosis mitral reumática
 - Fibrilación auricular
 - Prótesis aórtica o mitral
 - Endocarditis
 - Enfermedad del nodo sinusal
 - Aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio
 - Infarto agudo de miocardio (menos de tres meses)
 - Hipocinesia cardiaca global o discinesia

- **Infarto lacunar:** infarto de pequeño tamaño (menor de 1,5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que habitualmente ocasiona un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motor, hemiparesia- ataxia y disartria-mano torpe), en un paciente con antecedentes de hipertensión arterial u otros factores de riesgo vascular cerebral y en ausencia de otra etiología.

- ***Infarto cerebral de causa inhabitual:*** infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de localización cortical ó subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar, en un paciente en el que se ha descartado origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar.

Suele producirse por enfermedades sistémicas (infecciones, conectivopatías, neoplasias, síndrome mieoproliferativo, alteraciones metabólicas o de la coagulación) o por otras enfermedades como disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, malformación arteriovenosa, trombosis venosa central, angeítis aislada del sistema nervioso central o migraña complicada entre otras)

- ***Infarto cerebral de origen indeterminado:*** infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo ó vértbro-basilar, en el cual tras un exhaustivo estudio diagnóstico se han descartado los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa inhabitual, o bien coexiste más de una posible causa. En este caso se pueden subdividir en indeterminado por estudio incompleto, por más de una etiología o por causa desconocida.

Según la clasificación OCSF (Oxfordshire Community Stroke Project),⁵ los infartos cerebrales se dividen en función de su localización clínica en :

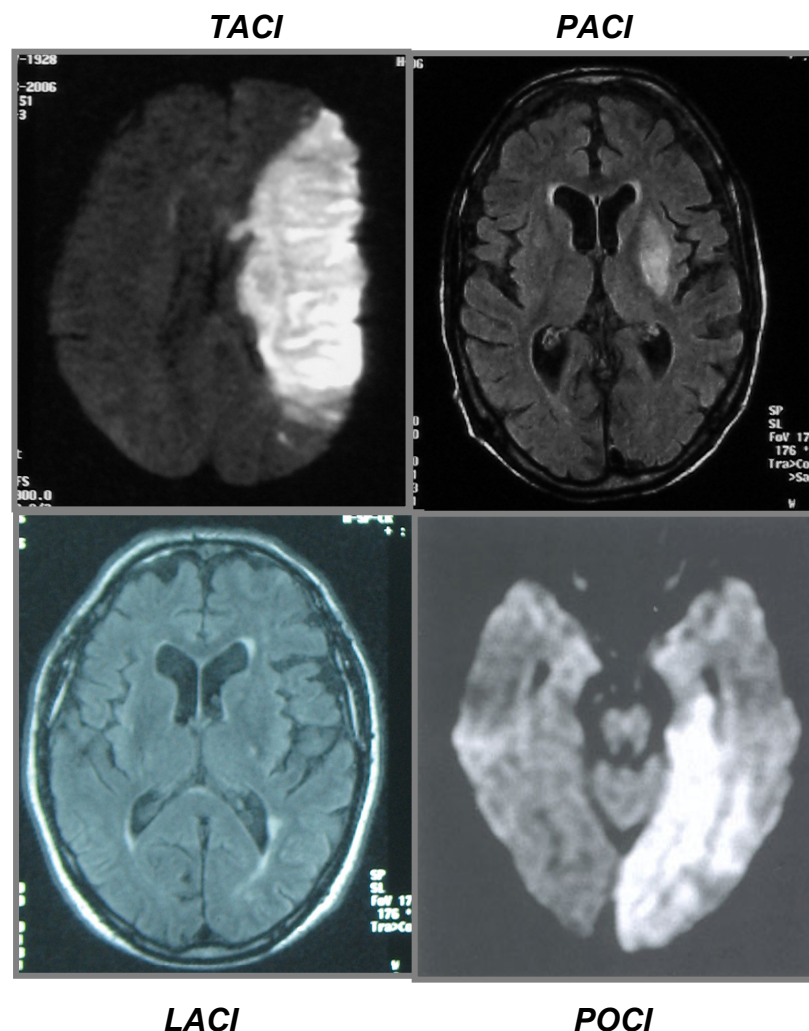
- a. **Infarto total de la circulación anterior o TACI** (Total anterior circulation infarction) Se cumplen los siguientes criterios:
 - Disfunción cerebral superior (afasia, discalculia ó alteraciones visuoespaciales)

- Déficit motor y /o sensitivo en al menos dos extremidades (valorando cara, brazo y pierna)
 - Hemianopsia homónima
- b. Infarto parcial de la circulación anterior o PACI (Partial anterior circulation infarction) . Se cumple alguno de los siguientes criterios:
- Disfunción cerebral superior (afasia, discalculia ó alteraciones visuoespaciales)
 - Cuando se cumplen dos de los tres criterios de TACI ó:
 - Déficit motor y /o sensitivo más restringido que el clasificado como LACI (déficit limitado a una sólo extremidad, ó a cara y mano pero sin afectación del resto del brazo)
- c. Infartos lacunares ó LACI (Lacunar infarction): cuando no existe disfunción cerebral superior ni hemianopsia y se cumple uno de los siguientes criterios:
- Hemisíndrome motor puro que afecte al menos a dos extremidades (valorando cara, brazo y pierna).
 - Hemisíndrome sensitivo puro que afecte al menos a dos extremidades (valorando cara, brazo y pierna).
 - Hemisíndrome sensitivo-motor que afecte al menos a dos extremidades (valorando cara, brazo y pierna).
 - Hemiparesia- ataxia ipsilateral.
 - Disartria- mano torpe u otro síndrome lacunar

d. Infartos de la circulación posterior o POCI (Posterior circulation infarction): se cumple alguno de los siguientes criterios:

- Afectación ipsilateral de pares craneales con déficit motor y /o sensitivo contralateral.
- Déficit motor y /o sensitivo bilateral.
- Patología oculomotora.
- Disfunción cerebelosa sin déficit de vías largas ipsilaterales.
- Hemianopsia homónima aislada.

En la figura 1 se muestran algunos ejemplos de los distintos tipos de infartos cerebrales según la clasificación OCSF.



ICTUS HEMORRÁGICOS

Constituyen el 20% de las enfermedades cerebrovasculares. Se produce extravasación de sangre dentro de la cavidad craneal, secundaria a la rotura de un vaso sanguíneo, arterial ó venoso.

Se pueden dividir en hemorragia intracerebral ó hemorragia subaracnoidea . Dentro de las hemorragias intracerebrales se pueden distinguir la hemorragia intraventricular primaria y la hemorragia parenquimatosa, a su vez subdividida en lobar, profunda, troncoencefálica o cerebelosa.

1.1.4. FACTORES DE RIESGO VASCULAR

Los factores de riesgo se han clasificado como modificables, potencialmente modificables y no modificables ⁵ Es importante detectar pacientes con factores no modificables ya que, aunque éstos no se puedan tratar, identifica sujetos de alto riesgo en los que la coexistencia de factores modificables exige su control enérgico, y son candidatos a otras terapéuticas preventivas.

En la tabla 3 se indica una clasificación de los factores de riesgo de las enfermedades vasculares cerebrales.⁶

Tabla 3. Factores de riesgo de ictus isquémico (modificada de Sacco y col)

I. Factores de riesgo bien documentados

A. Modificables

Hipertensión arterial
Cardiopatía

- Fibrilación auricular
- Endocarditis infecciosa
- Estenosis mitral
- Infarto de miocardio reciente

Tabaquismo
Anemias de células falciformes
AITs previos
Estenosis carotídea asintomática

B. Potencialmente modificables

Diabetes mellitus
Homocisteinemia
Hipertrofia ventricular izquierda

C. No modificables

Edad
Sexo
Factores hereditarios
Raza
Localización geográfica

II. Factores de riesgo menos documentados

A. Potencialmente modificables

Dislipemia
Otras cardiopatías

- Miocardiopatía
- Discinesia pared ventricular
- Endocarditis no bacteriana
- Calcificación a. mitral
- Prolapso mitral
- Estenosis aórtica
- Foramen oval permeable
- Aneurisma septo atrial

Anticonceptivos-orales
Consumo excesivo alcohol
Consumo de drogas
Sedentarismo
Obesidad
Factores dietéticos
Hematocrito elevado
Hipercoagulabilidad
Engrosamiento íntima-media
Ateromatosis aórtica

B. No modificables

Estación del año
Clima

Factores de riesgo no modificables

Edad

La edad avanzada es un factor de riesgo independiente de la patología vascular isquémica y hemorrágica. La incidencia de ictus se incrementa más del doble en cada década a partir de los 55 años.⁷

Sexo

El sexo masculino es también un factor de riesgo. Considerada en su conjunto, la incidencia de ictus es un 30% superior en los varones.

Raza

La ateromatosis de grandes vasos afecta con mayor frecuencia a los individuos de raza caucásica, mientras que la patología de pequeño vaso es más frecuente en africanos y asiáticos.

Herencia y genética

Existe una predisposición familiar a padecer ictus. Puede ser que se deba a la asociación de los factores de riesgo fundamentales, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la hipercolesterolemia.

Factores de riesgo modificables

Dentro de los factores no modificables los más frecuentes son la hipertensión arterial (52,1%), la fibrilación auricular (27,4%), la diabetes mellitus (20%), la hiperlipemia (16,8%), el infarto cerebral previo (16,4%), la cardiopatía isquémica (13,3%), el ataque isquémico transitorio (12,4%), el tabaquismo (11,5%) y la arteriopatía periférica (7,8%)

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante tanto para la isquemia como la hemorragia cerebral, encontrándose en casi el 70% de los pacientes con ictus. El riesgo de ictus se incrementa de forma proporcional con la presión arterial, tanto en varones como en mujeres, y en todos los grupos de edad. El riesgo se duplica por cada 7,5 mmHg de incremento en la presión diastólica.⁸

El tratamiento de la hipertensión arterial sistólica y diastólica se asocia con una reducción del 42% en el riesgo de sufrir un ictus.⁸

En el anciano el tratamiento de la hipertensión arterial sistólica aislada disminuye el riesgo de ictus un 36%.⁹ La hipertensión arterial agrava la

aterosclerosis en el cayado aórtico , produce lesiones ateromatosas y lipohialinosis en las arteriolas perforantes del cerebro y facilita las cardiopatías.

Tabaquismo

El tabaquismo constituye también un importante factor de riesgo tanto para la isquemia como la hemorragia cerebral. Los fumadores tienen un riesgo tres veces mayor de sufrir un ictus que los no fumadores.¹⁰ El riesgo se incrementa de forma proporcional al número de cigarrillos/día y es mayor para las mujeres respecto a los varones. El riesgo para los fumadores de menos de 20 cigarrillos al día es de 3,3 comparado con los no fumadores, mientras que en los fumadores de más de 20 cigarrillos al día el riesgo es de 5,66.

Los fumadores pasivos también tienen un mayor riesgo de ictus, puesto que la exposición pasiva al humo del cigarrillo aumenta el riesgo de progresión de la aterosclerosis.⁹

El tabaco aumenta los niveles plasmáticos de fibrinógeno y otros factores de la coagulación, aumenta la agregabilidad plaquetar y el hematocrito, disminuye los niveles de HDL-colesterol, aumenta la presión arterial y lesiona el endotelio, contribuyendo a la progresión de la aterosclerosis.

Al suprimir el tabaco el riesgo de ictus se reduce al de los no fumadores al cabo de 3-5 años.

Diabetes mellitus

La intolerancia hidrocarbonada y la diabetes se asocian con un mayor riesgo de ictus isquémico, existiendo una relación directa entre el grado de intolerancia a la glucosa y el incremento en el riesgo.

Los ictus lacunares por oclusión de las arteriolas perforantes son más frecuentes en los pacientes con diabetes. Este riesgo es independiente de la

coexistencia de otros factores que generalmente se asocian a la diabetes como la hipertensión arterial, obesidad, o hipercolesterolemia.

El riesgo relativo para sufrir un ictus es de 1,8 para los varones diabéticos y de 3 para las mujeres, siendo máximo en la quinta y sexta décadas de la vida.¹¹

En los pacientes con ateromatosis intracraneal existe una mayor prevalencia de diabetes, mientras que sólo el 28% de los diabéticos con un ictus isquémico tienen una estenosis carotídea extracraneal significativa. La diabetes es un factor de riesgo de gran importancia para la progresión de la placa de ateroma. La presencia de cardiopatía en los diabéticos aumenta el riesgo de ictus y es además un predictor de mayor mortalidad tras el ictus.

El mayor riesgo de ictus inducido por la diabetes se relaciona con múltiples factores como el incremento de la aterogénesis y de los niveles de fibrinógeno, factor VII y factor VIII, reducción de la actividad fibrinolítica, incremento de la agregación y adhesividad plaquetar, hiperviscosidad y disfunción endotelial.

En los pacientes que han tenido un ictus la presencia de hiperglucemia incrementa la mortalidad y la morbilidad, por lo que se recomienda realizar un control estricto de la glucemia en los diabéticos reduciendo así las complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía, nefropatía).^{12,13}

Además en los diabéticos debe prestarse especial atención al tratamiento de la tensión arterial. En los pacientes diabéticos tipo 2 e hipertensos, el tratamiento agresivo de la hipertensión se ha asociado a una disminución del riesgo de ictus del 44%¹⁴

Las guías de tratamiento del accidente isquémico transitorio recomiendan mantener cifras de tensión arterial inferiores en los diabéticos (<130/85), con respecto a los demás pacientes (<140/90).

Dislipemia

Se ha demostrado un importante papel de los lípidos en el mayor riesgo de ictus.¹¹ La reducción plasmática de los niveles de LDL-colesterol se correlacionó con una importante disminución en la incidencia (31%) de cardiopatía isquémica y de ictus .

Aunque algunos estudios han observado una asociación entre niveles bajos de colesterol y mayor riesgo de hemorragia cerebral, esta relación no es consistente. Por lo tanto, no existen razones que justifiquen el limitar el tratamiento hipolipemiante.

Los niveles elevados de lipoproteína a se consideran un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la aterosclerosis carotídea y para el ictus isquémico. En la evaluación del riesgo cardiovascular es recomendable determinar los niveles de colesterol total, triglicéridos y HDL-colesterol. La lipoproteína a se reserva para los casos con aterosclerosis prematura e hipercolesterolemia familiar.¹¹

Obesidad

Se ha encontrado una asociación entre obesidad y mayor riesgo de ictus, lo que puede deberse a la relación comprobada de la obesidad, con la hipertensión arterial, dislipemia y la intolerancia a la glucosa.⁶ El patrón de obesidad central, caracterizado por los depósitos de grasa abdominales, se asocia más estrechamente con el riesgo de aterosclerosis e ictus.

Sedentarismo

Existe una significativa relación inversa entre actividad física y riesgo de ictus (isquémico y hemorrágico), tanto en varones como en mujeres.

El ejercicio físico aumenta la sensibilidad a la insulina, reduce la agregación plaquetar, reduce el peso y la presión sanguínea, y aumenta los niveles de HDL-colesterol.^{6,9}

La mayoría de las guías para la prevención del ictus recomiendan realizar ejercicio físico de intensidad moderada a diario y evitar la actividad física enérgica que se realiza de forma esporádica ⁹

Dieta

Algunos hábitos dietéticos se relacionan con el riesgo de ictus, como el consumo excesivo de sal (que aumenta la presión arterial) o el déficit de folato, vitamina B6 y vitamina B12 (que se asocia a hiperhomocisteinemia). Las dietas ricas en vegetales y fruta pueden prevenir el ictus por su efecto antioxidante o por medio del aumento de los niveles de potasio. Debe limitarse el consumo de grasas saturadas y colesterol, y consumir cantidades adecuadas de vegetales y fruta.⁹ .

Elevación del fibrinógeno

El aumento de la concentración plasmática de fibrinógeno se ha relacionado con un mayor riesgo de ictus sobre todo en los varones.^{6,11} Sin embargo la disminución de los niveles de fibrinógeno no se asocia a una reducción del riesgo vascular, por lo que actualmente se le considera un marcador de riesgo más que un factor de riesgo independiente ¹¹

Hiperhomocisteinemia

La hiperhomocisteinemia se debe a una alteración del metabolismo de la metionina por una deficiencia de la sintasa de la cistationina. Es un factor de riesgo independiente en adultos jóvenes, habiéndose detectado en el 42% de los pacientes con ictus isquémico de menos de 55 años, en el 28% de los que tienen arteriopatía periférica y en el 30% de los diagnosticados de

coronariopatía¹⁵ La administración de ácido fólico asociado o no a piridoxina puede reducir las concentraciones séricas de homocisteína.

Anticonceptivos orales

El empleo de anticonceptivos orales con bajas dosis de estrógenos (< 50 µg) parece inducir sólo un mínimo riesgo de ictus cuando se prescriben a mujeres sin factores de riesgo vascular.^{6,11}

El riesgo de ictus se incrementa de forma significativa, en las mujeres fumadoras, hipertensas o con diabetes. Así mismo, el consumo prolongado de anticonceptivos (>6 años) puede asociarse con un mayor riesgo, sobre todo en mujeres mayores de 36 años.^{6,11}

Terapia hormonal sustitutiva

El uso de terapia hormonal sustitutiva en la menopausia no incrementa el riesgo de ictus. No es necesario interrumpir este tratamiento tras el ictus.¹⁵

Alcohol

El consumo de alcohol tiene un efecto dosis dependiente sobre el riesgo de ictus hemorrágico. En la isquemia cerebral el alcohol podría tener un efecto protector a dosis bajas-medias, a través del incremento de los niveles de HDL-colesterol y la disminución de la agregación plaquetaria y los niveles de fibrinógeno. Sin embargo, el alcohol a dosis elevadas aumenta el riesgo de ictus isquémico al provocar hipertensión arterial, alteraciones de la coagulación, arritmias cardíacas y disminución del flujo sanguíneo cerebral.^{6,9,11}

Drogas

El consumo de drogas es una causa cada vez más frecuente de ictus en adolescentes y adultos jóvenes. La cocaína y sobretodo sus alcaloides se asocian con elevado riesgo de ictus isquémico y hemorrágico.¹¹

Ateromatosis del cayado aórtico

La presencia de placas de ateroma ulceradas en el arco aórtico, sobre todo las mayores de 4 mm, se consideran un factor de riesgo independiente para sufrir un infarto cerebral.¹⁶

Enfermedades cardiacas

El 15-20% de los ictus isquémicos son de origen cardioembólico, representando la fibrilación auricular casi el 50% de todos los casos.^{6,11}

Otras causas son el infarto agudo de miocardio, la miocardiopatía dilatada, los aneurismas del tabique auricular, el foramen oval permeable, la endocarditis bacteriana, tumores cardiacos, endocarditis trombóticas no bacterianas, etc.

En un 70% de los pacientes la fibrilación auricular es de causa no valvular, en el 20% es de origen reumática y en un 10% se trata de una fibrilación auricular aislada sin una causa cardiaca aparente. El riesgo de ictus en los pacientes con fibrilación auricular no valvular es de un 5% al año, incrementándose con la edad, y la concurrencia de otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, la diabetes o la insuficiencia cardiaca. Por el contrario, la fibrilación auricular valvular se asocia con un riesgo 18 veces mayor.⁹

El riesgo de ictus en la endocarditis infecciosa es del 15-20% .¹¹ Se recomienda tratamiento antibiótico precoz y no administrar anticoagulantes.

En los pacientes con infarto de miocardio el ictus isquémico se presenta como una complicación en el 2-4% de los pacientes¹¹ , siendo más frecuente en los infartos de cara anterior y en los 3 primeros meses. En general el tratamiento con aspirina reduce el riesgo de ictus isquémico, pero se recomienda⁹ utilizar anticoagulación en los pacientes con infarto de miocardio que presenten alguna de las siguientes patologías: fibrilación auricular, trombos en ventrículo

izquierdo, o disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección 28%). Tras el infarto de miocardio el uso de estatinas reduce el riesgo de ictus isquémico.

El foramen oval permeable, aunque tiene una elevada prevalencia en la población, debe considerarse como posibilidad diagnóstica en los ictus de adultos jóvenes por embolismo paradójico asociado con trombosis venosa profunda o aneurisma septal.

Estenosis carotídea asintomática

La aterosclerosis carotídea es un factor de riesgo de ictus isquémico. El riesgo de sufrir un ictus aumenta con el grado de estenosis arterial.

El estudio ACAS¹⁷ demostró que en los pacientes con estenosis carotídea asintomática de entre el 60-99% la endarterectomía reducía el riesgo de ictus o muerte en un 5,9% a los 5 años comparada con el tratamiento médico. El beneficio de la endarterectomía es muy discreto y se observa a largo plazo, por lo que debe indicarse únicamente en pacientes cuidadosamente seleccionados con estenosis carotídea severa, una expectativa de vida razonable (al menos de 5 años), y en centros con una morbi-mortalidad perioperatoria < 3%.^{9,11}

En la actualidad no está indicado realizar estudios diagnósticos en la población general^{9,11} con el fin de detectar estenosis carotídeas asintomáticas, reservándose estos para determinados grupos de pacientes (fundamentalmente los que presenten soplos carotídeos, con cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica).

1.1.5. FISIOPATOLOGÍA DE LA ISQUEMIA CEREBRAL

El funcionamiento normal de las células cerebrales requiere de un aporte continuo de sangre que les proporcione oxígeno y glucosa en concentraciones adecuadas para satisfacer sus demandas metabólicas. En condiciones normales, este flujo sanguíneo cerebral (FSC) es de 50 ml por 100 g de tejido

cerebral por minuto y depende de dos variables principales; la presión de perfusión cerebral y la resistencia vascular.

La obstrucción de una arteria cerebral origina un gradiente isquémico que induce cambios funcionales y estructurales en las células a medida que se reduce el flujo sanguíneo cerebral (FSC).¹⁸ Así, reducciones en el FSC de hasta 35 ml inducen alteraciones en la síntesis proteica. Cuando el FSC es menor de 35 ml se observa acidosis láctica; cuando es menor de 30 ml hay liberación de glutamato, cuando cae por debajo de 22 ml hay depleción de ATP y cuando es menor de 12 ml hay despolarización anóxica (*figura 2*).

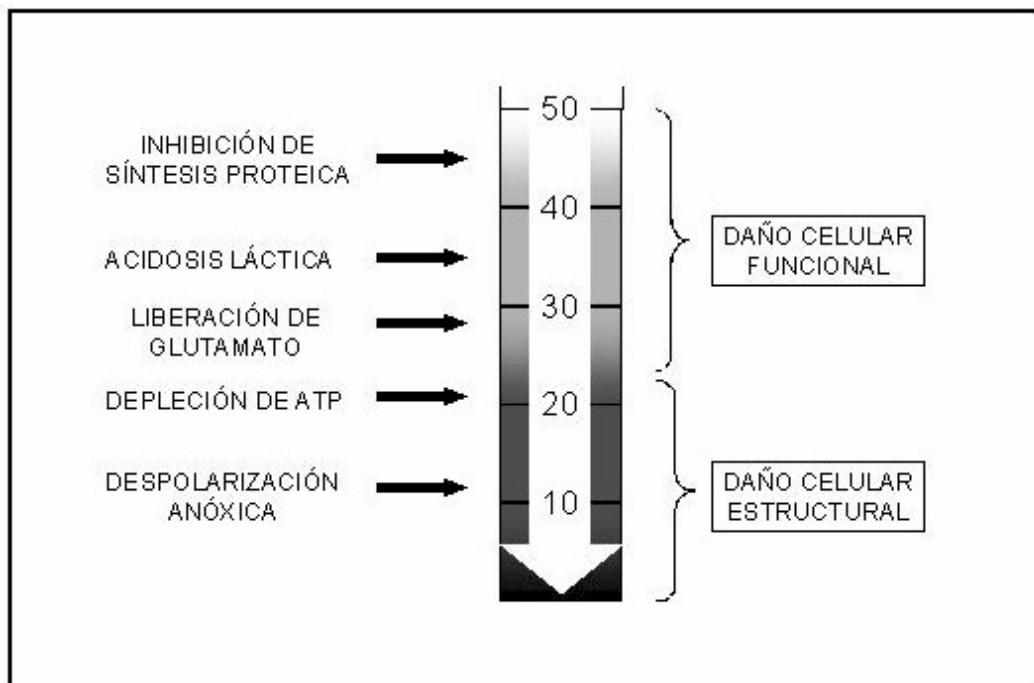


Figura 2- Efectos de la reducción progresiva del flujo sanguíneo cerebral en el metabolismo neuronal.

En el centro del territorio vascular afectado se observa una isquemia intensa, mientras que en la periferia del mismo, ésta es menos severa (penumbra isquémica).¹⁹ La penumbra isquémica se define como el tejido cerebral en el cual el flujo sanguíneo cerebral ha disminuido hasta el punto de causar silencio electrofisiológico y pérdidas pasajeras pero recurrentes de los gradientes de

membrana y metabolitos energéticos.¹⁹ Las células del centro necrótico mueren en pocos minutos, mientras que aquellas situadas en la penumbra isquémica inicialmente sufren cambios funcionales, pero conservan una actividad metabólica mínima que preserva su integridad estructural durante algunas horas. Hay alteración de la actividad funcional de las neuronas, pero se conserva una actividad metabólica mínima que preserva la integridad estructural durante algún tiempo. En esta zona se altera el mecanismo de autorregulación, se mantiene parcialmente la reactividad al CO₂, la transmisión sináptica y el contenido de ATP son normales y disminuye el contenido de glucosa. Esto produce la aparición de síntomas neurológicos, pero no de daños irreversibles. En el centro necrótico se observa liberación de glutamato, que favorece el desarrollo de ondas de despolarización que se propagan hacia la penumbra isquémica (*figura 3*). Dichas ondas inducen cambios en la permeabilidad de la membrana celular, favorecen la entrada de Ca⁺⁺ a las células y aumentan los requerimientos metabólicos de las neuronas (con la finalidad de mantener la polarización celular). Este consumo exagerado de ATP no se acompaña de un aumento proporcional del FSC. Esta serie de eventos forman parte de la denominada “cascada isquémica”, la cual es la principal responsable del daño celular luego de una oclusión arterial (*figura 4*).

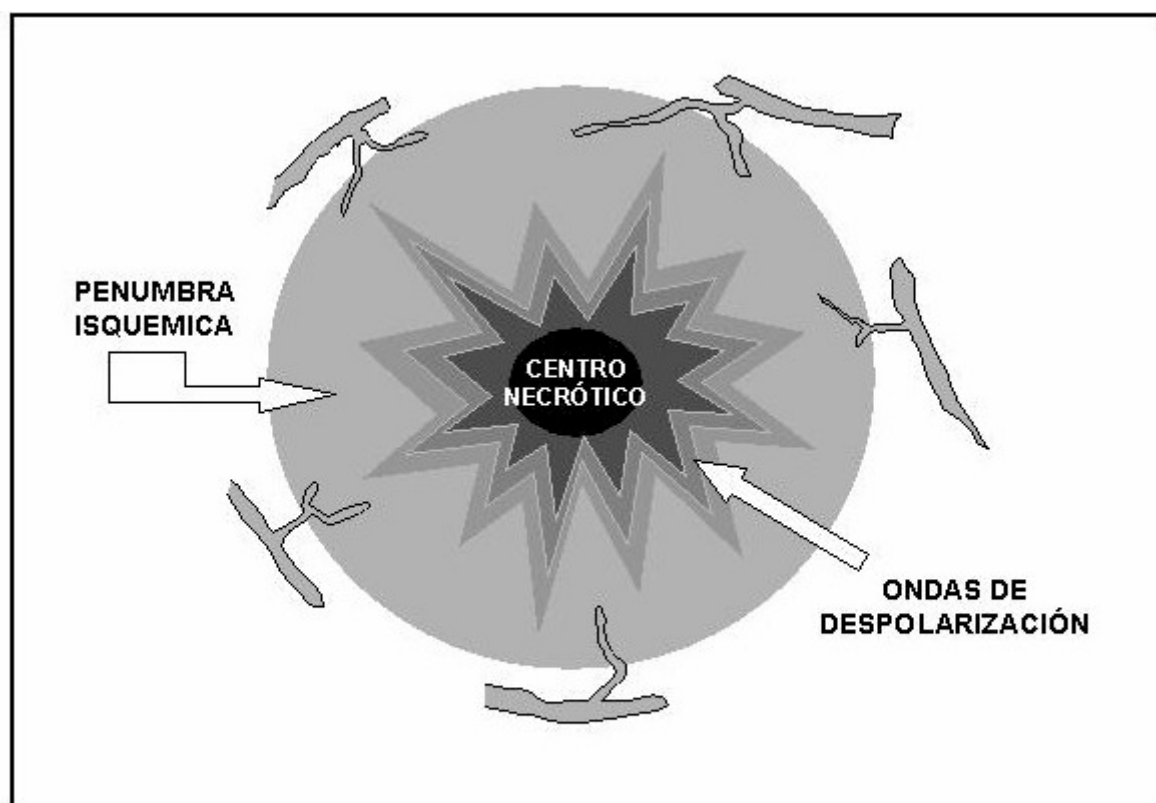


Figura 3 · Concepto de cor isquémico y penúmbra isquémica, mostrando las ondas de despolarización que, partiendo del centro necrótico, avanzan hacia la zona de penumbra condicionando daño tisular.

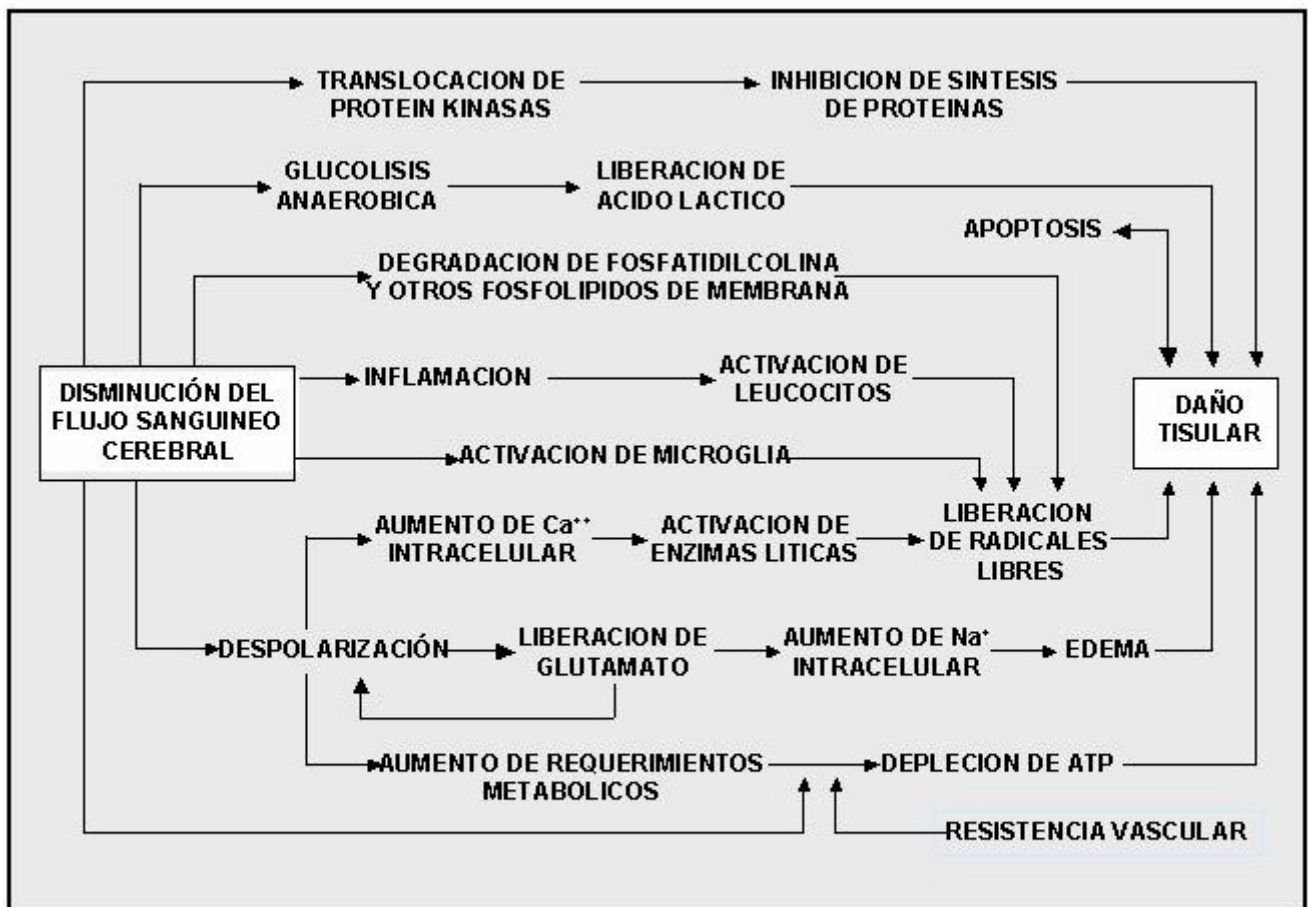


Figura 4. Cascada isquémica, enfatizándose en los eventos metabólicos que condicionan daño tisular luego de una oclusión arterial.

La importancia del concepto de penumbra isquémica radica en que las neuronas localizadas en esta zona pueden recuperarse si mejoran las condiciones hemodinámicas y si se restaura el FSC.^{18,19} Esto representa la base racional para el tratamiento del ictus isquémico.²⁰ Lamentablemente, el tiempo con el que se cuenta para salvar la zona de penumbra isquémica es breve. Estudios experimentales han demostrado que a los 30 minutos de la oclusión vascular, el centro necrótico es pequeño y se encuentra rodeado por una amplia zona de penumbra. A las dos horas, el centro ha crecido y la zona de penumbra se confina a un anillo en la periferia del infarto y a las 7 horas, la penumbra prácticamente ha desaparecido.²¹

1.2. DETERIORO COGNITIVO DE TIPO VASCULAR

1.2.1. CONCEPTO

La demencia afecta a una décima parte de las personas mayores de 65 años y a cerca de un tercio de las mayores de 80 años. Estas cifras se duplican si se tiene en cuenta si se consideran los déficits cognitivos y los trastornos psicopatológicos que no alcanzan la gravedad que exige el diagnóstico de demencia.

La demencia vascular es la segunda forma más frecuente de demencia, después de la enfermedad de Alzheimer, y se estima una incidencia de 6-12 casos/ 1.000 habitantes/año en la población mayor de 60 años.

El rol de la enfermedad cerebrovascular en la patogénesis de la demencia ha sido una cuestión controvertida. Ello es debido en gran parte a la dificultad para una adecuada definición y categorización. La diversidad de mecanismos por los que la enfermedad vascular puede dañar el cerebro es amplia y abarca fenómenos que van desde grandes lesiones por hemorragias o infartos hasta el daño difuso asociado a la patología de los pequeños vasos, pasando por las situaciones de hipoperfusión o hipoxemia mantenidas. Por ello es preciso reconocer que existen distintas formas de patología vascular cerebral que tienen mecanismos etiopatogénicos distintos, dañan las redes neuronales de formas variadas y producen patrones diversos de afectación clínica, cognitiva, conductual y psicológica.

1.2.2. FRECUENCIA

Las demencias vasculares son las de mayor incidencia y prevalencia entre todos los tipos de demencia cuando se consideran estadísticas mundiales. En Occidente ocupan el segundo lugar después de la Enfermedad de Alzheimer en las naciones desarrolladas. En Oriente ocupan el primer puesto.²²

Actualmente, se habla de deterioro cognitivo vascular para identificar los estadios iniciales de un proceso hipotéticamente susceptible de intervención preventiva y terapéutica. A diferencia de lo observado en la enfermedad de Alzheimer, en el caso de la demencia vascular, las cifras de prevalencia pueden variar de unos estudios a otros.

Según los datos de EURODEM ²³, la prevalencia de la demencia vascular en Europa es de 1,6% entre las personas mayores de 65 años. Estas cifras oscilan entre un 0 y un 1% para el grupo de edad de 65 a 69 años y entre un 2 y un 8% entre las personas mayores de 90 años. Al igual que ocurre con la enfermedad de Alzheimer, las cifras de prevalencia aumentan con la edad.

La demencia vascular es más frecuente en varones, si bien esta diferencia es dependiente de la edad dado que a partir de los 85 años la prevalencia es más alta en mujeres. La demencia vascular sería responsable según los estudios europeos de un 15,8% de todas las demencias mientras que un 53,7% serían casos de enfermedad de Alzheimer. Otros estudios realizados en Estados Unidos, China, Japón, Canadá y la India han objetivado cifras similares. ²⁴

Las cifras de incidencia también aumentan con la edad. El análisis conjunto de ocho estudios europeos muestra que la incidencia es de 0,7 casos por mil personas y año en el grupo de 65 a 69 años y de un 8,1 casos en los mayores de 90 años. En el estudio de Rochester ²⁵ un 18% de todos los nuevos casos de demencia observados durante un periodo de cinco años podrían atribuirse a causa vascular y en otro estudio canadiense ²⁶ que incluyó a 10.000 personas mayores de 65 años, el 5% de ellos tenían deterioro cognitivo atribuible a causa vascular

Otro aspecto epidemiológico importante es el deterioro cognitivo que se presenta en pacientes con ictus. Hasta un 30% de los pacientes con infarto cerebral desarrollan demencia en los tres meses siguientes al ictus, lo que supone un riesgo nueve veces mayor que el que presentan los controles sin ictus.²⁷

Crace y cols.²⁸ encontraron que hasta un 46% de sus pacientes con ictus presentaban rendimientos por debajo de dos desviaciones estándar en al menos dos áreas cognitivas cuando se les aplicaba una extensa batería neuropsicológica.

EL grupo de Pohjasvaara²⁹ utilizando el test Mini-mental modificado describió déficit en la menos un área cognitiva en dos tercios de los pacientes con patología cerebrovascular.

Tatemichi y Desmond³⁰ han obtenido resultados similares definiendo el deterioro cognitivo como el fallo en al menos cuatro ítems en su batería neuropsicológica y comprobaron una relación entre deterioro cognitivo y discapacidad independientemente de las secuelas físicas del ictus.

La repetición de varios ictus o la localización de los infartos sufridos pueden ser factores determinantes en algunos casos³¹, pudiendo ser este hecho el desencadenante de la demencia. Es más, en muchos casos el tipo de demencia que se desarrolla es una enfermedad de Alzheimer y no una demencia vascular.

Por otra parte, es conocido que los pacientes con ictus tienen un riesgo dos veces mayor de desarrollar enfermedad de Alzheimer que la población general.²⁹ En otros, es posible que hubiera ya un deterioro cognitivo o demencia previa a la presentación del evento.³²

1.2.3.FACTORES DE RIESGO DE LA DEMENCIA VASCULAR

Los factores que determinan una mayor probabilidad de desarrollar demencia son múltiples y de naturaleza muy diversa.²⁴

a. *Rasgos sociodemográficos*

Por lo que respecta a las características propias del paciente, debemos considerar la edad (con tendencia a afectar individuos más jóvenes que la Enfermedad de Alzheimer) ,el sexo ,con mayor frecuencia entre los varones, la raza y un bajo nivel educativo o socioeconómico.

b. *Factores de riesgo vascular*

Entre los factores de riesgo vascular , además del ictus isquémico previo, que son determinantes para la demencia vascular, se encuentran:

- La hipertensión arterial que se halla en el 60% de los pacientes.³³ Se ha demostrado que un adecuado control de la hipertensión arterial reduce hasta en un 50% la incidencia de demencia.³⁴
- El tabaquismo, presente en el 35% de los casos.³⁵
- La hiperlipidemia en el 21% de los casos.³⁵
- La diabetes en aproximadamente el 20% de los pacientes.³⁶

c. *Factores propios del ictus* como su localización y tipo.

Con respecto a los rasgos específicos del ictus isquémico se deben considerar³⁷:

- El área cerebral afectada, siendo más frecuente la demencia en los infartos del hemisferio izquierdo (lenguaje, razonamiento abstracto,

memoria verbal, habilidades matemáticas), que en los del hemisferio derecho, y en éstos aún más que en los de tronco y cerebelo.

- El territorio vascular comprometido, siendo mucho más proclives a producir síndromes de deterioro cognitivo las lesiones localizadas en el territorio de las arterias cerebrales anterior (lóbulo frontal medial y basal, polo frontal) y posterior (tálamo, lóbulo temporal ventromedial) que aquéllas que corresponden al territorio suplido por la arteria cerebral media. En el caso del territorio profundo, donde la manifestación más característica es el infarto lacunar, el riesgo es del 30-35% ya sea que provoquen demencia por infarto estratégico o demencia agravada por isquemia cerebral.
- La distribución de los vasos comprometidos, en función de la cual se puede esbozar una clasificación según se trate de enfermedad de grandes vasos (usualmente aterosclerosis con síndromes de hipoperfusión o embolización arterio-arterial) o pequeños vasos (arteriolosclerosis -lipohialinosis, fibrohialinosis-, vasculitis diversas, angiopatía amiloide cerebral).

Los infartos lacunares se han hallado en el 70% de los pacientes con deterioro cognitivo; la isquemia de la sustancia blanca profunda y/o sustancia blanca periventricular en el 60-100%; los infartos corticales en el 20% (con mayor frecuencia de fibrilación auricular como factor causal) y lesiones mixtas con infartos corticales y subcorticales en el 30%.^{33,35}

Se ha destacado también el papel de los episodios de hipoperfusión cerebral (hipotensión ortostática, bradiarritmias) o de hipoxemia (procesos infecciosos respiratorios, apnea de sueño, epilepsia) en el desarrollo de demencia tras un ictus.³⁸ En otros trabajos se ha señalado a los estados de hipercoagulabilidad (poliglobulia, hiperfibrinogenemia) como factores que se asociarían

significativamente al desarrollo de algunas formas de demencia vascular subcortical.³⁹

En cuanto a los factores genéticos, se han descrito algunas formas de demencia vascular hereditaria en relación con arteriopatías de depósito en los pequeños vasos cerebrales (angiopatías hereditarias (CADASIL), angiopatía amiloide) y se ha investigado el papel del genotipo ApoE o de las mutaciones en el factor V-Leiden.

En general, salvo en las formas hereditarias, no se puede decir que exista un marcador genético de riesgo para la demencia vascular, aunque sí parece que el genotipo ApoE-4 se asociaría a formas de demencia mixta en las que la patología vascular se combina con la patología Alzheimer.

1.2.4. ANATOMIA PATOLÓGICA

No existen criterios diagnósticos neuropatológicos de demencia vascular (40) Los tres hallazgos neuropatológicos clásicamente relacionados con demencia vascular son ⁴¹ :

- a. El infarto arterial es una lesión cavitada macroscópica que ocupa un territorio arterial e involucra en la mayoría de los casos la corteza junto con la sustancia blanca y región subcortical subyacente. Habitualmente se producen por oclusión aterotrombótica o embólica de una arteria de calibre mediano o grande y por tanto se asocian con cardiopatías embolígenas (fibrilación auricular, valvulopatías) o bien a aterosclerosis de grandes arterias (arco aórtico, ejes carotídeos o sistema vertebro-basilar).
- b. Los infartos lacunares son lesiones isquémicas también cavitadas cuyo tamaño es menor de 1,5 cm que aparecen en el territorio de las pequeñas arterias penetrantes del cerebro. Son por tanto lesiones subcorticales por definición y en orden de frecuencia aparecen en ganglios basales, tálamo, protuberancia o sustancia blanca hemisférica. En general, los infartos

lacunares aislados no producen deterioro cognitivo⁴². La excepción está en algunos casos de localización estratégica como el infarto lacunar de la porción caudal de la rodilla de la cápsula interna o los infartos lacunares que afectan bilateralmente el tálamo.⁴³ Por el contrario, sí puede aparecer demencia cuando los infartos lacunares son numerosos, es el llamado estado lacunar.⁴⁴

- c. La presencia de lesiones de la sustancia blanca se observan como áreas de rarefacción y decoloración de la sustancia blanca que toma un aspecto marronáceo o gris. En tinciones para mielina se observa palidez de grado variable de aspecto parcheado o parcheado-confluyente que afecta a ambos hemisferios por igual. Es más acentuada en la región periventricular y zonas profundas de la sustancia blanca. Las fibras subcorticales en "U" están preservadas como también lo están la cápsula interna y el cuerpo calloso. Este último se presenta habitualmente disminuido en grosor.

1.2.5. FISIOPATOLOGIA

Las causas y los mecanismos por los que se produce el deterioro cognitivo y la demencia de causa vascular son tan variados como los de la patología vascular cerebral.

Tabla 4. Lesiones vasculares asociadas a DCV y sus mecanismos etiopatogénicos.

Tipo de lesión	Mecanismo etiopatogénico
Infarto cortical	Aterotrombosis Cardioembolismo Coagulopatía Infarto fronterizo (hipoperfusión)
Infarto lacunar	Arteriolosclerosis Angiopatia amiloide Otras microangiopatías (diabetes, hereditarias)
Leucoaraiosis	Isquemia distal Ruptura BHE
Infarto incompleto	Hipoperfusión Anoxia
Atrofia granular cortical	Microangiopatías Microembolismos
Atrofia	Asociada a infartos

A. Infartos corticales o córticosubcorticales grandes

Se producen habitualmente por oclusión aterotrombótica o embólica de una arteria de calibre grande o mediano bien en relación con embolismo de origen cardiaco o con ateromatosis aórtica, carotídea o vertebrobasilar. Pueden producirse también infartos corticales en la región frontera de dos territorios vasculares por un mecanismo hemodinámico o por hipoxia. Este mecanismo puede ser especialmente importante en pacientes con estenosis ateromatosas moderadas o graves de las grandes arterias extra o intracraneales en los que se postula que las regiones fronterizas entre dos territorios vasculares se encontrarían en una situación de perfusión al límite en la que se habrían agotado los mecanismos compensatorios de la autorregulación del flujo

sanguíneo cerebral. En tal situación cualquier caída de tensión arterial o del contenido de oxígeno dejarían estas áreas en situación de isquemia-hipoxia.

Se ha especulado que la perfusión al límite podría por si misma causar deterioro cognitivo, aun cuando no se desarrollara infarto o muerte neuronal. Sería esta una forma de disfunción neuronal isquémica reversible. No obstante, los casos bien documentados de demencia o deterioro cognitivo que han mejorado tras la revascularización (by-pass extra-intracraneal) o resolución de una estenosis grave (endarterectomía o angioplastia) son hasta la fecha sólo anecdóticos.

B. Infartos lacunares

Se relacionan con la oclusión de las pequeñas arterias penetrantes del cerebro y ésta con la presencia de patología de pequeños vasos (arteriolosclerosis hipertensiva, microangiopatía diabética, angiopatía amiloide, arteriopatías hereditarias). Se ha defendido también el mecanismo embólico o la oclusión del ostium de las arterias perforantes por una placa de ateroma para explicar algunos infartos de tipo lacunar. Algunas lagunas podrían corresponder a pequeñas hemorragias.

El gran dilema de la fisiopatología del deterioro cognitivo vascular radica en explicar cómo una patología eminentemente aguda como es el infarto cerebral se convierte en un proceso crónico en el que las facultades intelectuales van perdiéndose de manera progresiva. Se han formulado diversas hipótesis en este sentido ⁴⁵ :

1. **Hipotesis volumétrica:** el volumen de tejido cerebral lesionado o infartado estaría en relación con el número de infartos y el tamaño de los mismos como principal determinante de la aparición de alteración cognitiva ⁴⁶ , aunque posteriormente, estudios anatomopatológicos y de neuroimagen

han mostrado que tal umbral es variable y puede aparecer demencia con volúmenes mucho menores de infarto.

- 2. Hipotesis topografica:** en algunos casos de demencia vascular, el cuadro cognitivo puede achacarse a la presencia de un solo infarto de localización estratégica. Entre ellos se incluyen los infartos del gyrus angular, los infartos talámicos bilaterales paramedianos, infartos de la arteria cerebral anterior que involucran el prosencéfalo basal, infartos subcorticales en la cabeza del núcleo caudado o infartos lacunares en la porción caudal de la rodilla de la cápsula interna.⁴³

En los últimos años, la neuroimagen funcional ha aportado datos sólidos en el sentido de que las áreas cerebrales disfuncionales pueden ser más amplias que las detectadas en la neuroimagen estructural.⁴⁷ Los fenómenos de diasquisis, según los cuales una lesión vascular produce hipoperfusión e hipofunción en áreas distantes o la presencia de infartos incompletos podrían explicar esta observación.

- 3. Hipotesis de la reserva funcional cerebral:** De Reuck y cols⁴⁸ comprobaron que en un grupo de pacientes con infartos lacunares, leucoaraiosis y demencia existía una reducción del flujo cerebral que se acompañaba de un aumento de la fracción extraída de oxígeno en todas las áreas cerebrales, aunque este aumento de la extracción de oxígeno también era objetivado en los pacientes con enfermedad de Alzheimer⁴⁹

Sin embargo al analizar los dos tipos de lesión vascular (cortical y subcortical) se observa que los mecanismos etiopatogénicos son diferentes. La reserva hemodinámica puede ser normal en la demencia cortical⁵⁰, pero en los casos de enfermedad vascular por pequeño vaso está alterada.^{51,52}

Sea tanto por un estado de perfusión de miseria o isquemia crónica o por como consecuencia de la propia patología de la pared vascular, la pérdida de

autorregulación incrementa la vulnerabilidad del parénquima a pequeñas variaciones del flujo sanguíneo cerebral.⁵³

1.2.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones vasculares pueden producir cuadros corticales, subcorticales o córtico-subcorticales. Las características clínicas de la demencia dependen del área de distribución de los vasos comprometidos, de la extensión de la lesión y de las características propias del parénquima afectado. Las lesiones bilaterales producen deterioro cognitivo con más frecuencia que las unilaterales.³³

Las lesiones focales pequeñas de localización estratégica podrían ser causa de deterioro cognitivo con más frecuencia que de demencia.

La progresión evolutiva de la demencia vascular clásicamente se describe como de comienzo abrupto, con declinación funcional escalonada y curso fluctuante de los síntomas. Sin embargo no es infrecuente que los pacientes comiencen con un deterioro cognitivo lentamente progresivo que remede una demencia degenerativa primaria y que presenten en su evolución episodios ictales.

En la demencia vascular la reactividad de los vasos cerebrales suele ser pobre⁵⁴ y ocasionalmente el flujo sanguíneo cerebral puede encontrarse en niveles críticos incluso años antes de la aparición de los síntomas.⁵⁵ No es inusual hallar regiones del cerebro con perfusión de miseria en aquellos pacientes que cursan cuadros lentamente progresivos.

1.2.7. CLASIFICACIÓN DE LA DEMENCIA VASCULAR

La demencia vascular es una entidad heterogénea multifactorial y plurietiológica, con enorme heterogeneidad de lesiones, mecanismos etiopatogénicos y hallazgos neurorradiológicos, por lo que no es posible realizar una descripción única de los aspectos clínicos sin una clasificación

previa de los distintos tipos de demencia vascular. La mayoría de los intentos de clasificación de las demencias vasculares siguen el siguiente esquema:

1. Demencia multi-infarto
2. Demencia por infarto estratégico.
3. Patología de pequeño vaso
 - ❖ Demencia subcortical senil
 - ❖ Lagunas múltiples
 - ❖ Enfermedad de Binswanger
 - ❖ Angiopatía amiloide
4. Hipoperfusión
 - ❖ Isquemia global
 - ❖ Isquemia fronteriza
 - ❖ Infarto incompleto
5. Demencia hemorrágica

La clasificación de Cummings y Benson (1992) (ligeramente modificada) es una de las más completas y reúne los cuadros según la localización predominante de las lesiones, el calibre de los vasos involucrados y las características clínicas de la demencia (*tabla 5*), pero no contempla las demencias causadas por hemorragia cerebral, las vasculitis y diversas angiopatías. Se resume en la siguiente tabla:

TOPOGRAFIA VASCULAR	CALIBRE de los VASOS COMPROMETIDOS	TOPOGRAFIA y TIPO de las LESIONES PARENQUIMATOSAS	FORMA CLINICA de DEMENCIA
Cortical Superficial			
Extracraneal	Grande (Carótidas)	Territorios limítrofes entre las tres ramas principales (CA/CM/CP):	CORTICAL
Intracraneal	Mediano (Cerebrales Anterior, Media y Posterior)	Territorio de distribución de las arterias CA, CM y /o CP, con infartos y reblandecimientos: <ul style="list-style-type: none"> • Múltiples • Aislados (infartos estratégicos) 	CORTICAL
Microangiopatía	Pequeño vaso	Córtex superficial:	CORTICAL
Hemisférico Profundo			
Infartos múltiples	Arteriolas penetrantes cortas de la base	Ganglios basales, tálamo, cápsula interna: (estado lacunar)	SUBCORTICAL
Infartos aislados	Arteriolas penetrantes cortas de la base	Cabeza de núcleo caudado, bitalámico medial (infarto estratégico)	SUBCORTICAL
Desmielinización c/s infartos en sustancia blanca	Arteriolas penetrantes largas de la sustancia blanca	Sustancia blanca: <ul style="list-style-type: none"> • Subcortical profunda y/o periventricular (leucoaraiosis, CADASIL, Enf. De Binswanger) 	SUBCORTICAL
Córtico-subcortical			
Variable	Variable	Estructuras superficiales y profun.	Rasgos mixtos

Tabla 5. Clasificación de Cummings y Benson

A. DETERIORO COGNITIVO VASCULAR CORTICAL

Pueden encontrarse distintas combinaciones de trastornos en el área del lenguaje, praxis, funciones visuoespaciales o visuoespaciales, cálculo y también déficit de memoria. Aunque las funciones mnésicas se consideran como una función cognitiva dispersa, sin una representación cortical concreta, está bien establecido que algunos procesos, especialmente aquellos relacionados con el registro, almacenamiento o aprendizaje de nueva información requieren la indemnidad de la corteza temporal y las formaciones hipocámpicas.⁵⁶

A.1. Demencia multi-infarto

Inicialmente el término de demencia multi-infarto se utilizó para denominar a todas las demencias vasculares. En la actualidad se entiende por demencia multi-infarto la que responde a la acumulación de infartos múltiples corticales en el territorio de arterias de calibre mediano o grande.

En general se trata de infartos macroscópicos múltiples, córtico-subcorticales y de localización variable y, resultantes de tromboembolismo de origen cardíaco o de la oclusión de las grandes arterias extra o intracraneanas. Las localizaciones que con mayor frecuencia producen cuadros complejos de deterioro cognitivo progresivo llevando a una demencia suelen ser los lóbulos temporales inferomesiales y las cortezas asociativas posterolaterales. Menos habituales son los infartos frontales y occipitales.³³

Cuando las lesiones se localizan en el hemisferio cerebral izquierdo el cuadro clínico consiste en afasia, alexia, agrafia, acalculia, apraxia, agnosia, amnesia verbal, etc. Si se localizan en el hemisferio derecho se producirá un trastorno en las habilidades visuo-espaciales, amnesia no-verbal, amusia, aprosodia, etc. Los trastornos neuropsiquiátricos también acompañan el curso evolutivo de esta forma de demencia siendo posible hallar apatía o irritabilidad, depresión

(lesiones anteriores en hemisferio izquierdo o posteriores en el derecho) o manía (lesiones anteriores en hemisferio derecho), alucinaciones o psicosis franca.

A.2. Demencia por infartos estratégicos

La demencia por infarto estratégico es aquella en la que el cuadro de demencia es consecuencia de una única lesión isquémica de localización estratégica.⁴³ Se incluirían bajo este subtipo, la demencia secundaria a infarto cortical en el gyrus angular, la demencia que se asocia a infartos talámicos o aquella secundaria a lesión lacunar en la porción más caudal de la rodilla de la cápsula interna.

A.3. Demencia por infarto en territorios limítrofes

Suelen manifestarse en pacientes que presentan situaciones de hipoperfusión global como el infarto agudo extenso de miocardio, el "shock" hemorrágico, paro cardíaco revertido y oclusiones carotídeas.

Se producen infartos en el territorio de irrigación terminal de las tres principales arterias cerebrales (anterior, media y posterior) .

Síndrome Anterior : corresponde al límite entre los territorios superficiales de la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media. Suele presentar: paresia motora braquio-crural contralateral de tipo proximal, trastorno de la sensibilidad táctil, térmica y dolorosa y afasia transcortical motora en la afectación del hemisferio izquierdo o apatía, abulia, depresión y aprosodia motora en los localizados en el hemisferio derecho.

Síndrome Posterior : en el territorio de distribución superficial de las ramas terminales de la arteria cerebral y la arteria cerebral posterior. Se observa hemianopsia homónima contralateral con conservación de la visión macular, afasia transcortical sensorial y trastornos gnósicos bilaterales en el hemisferio

izquierdo o hemi-inatención contralateral, aprosodia sensorial y trastornos gnósticos contralaterales en el hemisferio derecho

B. DETERIORO COGNITIVO VASCULAR SUBCORTICAL

Las características que definen fundamentalmente el patrón del deterioro cognitivo subcortical son las alteraciones de las funciones ejecutivas, los trastornos de la atención y capacidad de concentración, la pérdida de iniciativa y falta de motivación, y los cambios importantes de carácter y personalidad a lo que se suman importantes manifestaciones de tipo neuropsiquiátrico en forma fundamentalmente de trastornos afectivos, apatía o abulia.

El trastorno de memoria puede ser prominente, pero a diferencia de las formas corticales los déficits de memoria pueden mejorar si se administran pistas para la evocación, se realizan tareas de aprendizaje asistido o se corrigen los déficits atencionales durante la exploración. A todo ello hay que añadir la casi constante asociación de trastornos del control motor como alteración de la marcha que se hace lenta y a pequeños pasos con riesgo de caída, rigidez paratónica, marcada lentitud de movimientos, temblor, y síndrome pseudobulbar.⁵⁷ También es frecuente la urgencia miccional e incontinencia. En los casos de deterioro cognitivo vascular subcortical no es infrecuente que el cuadro clínico siga un curso lentamente progresivo que obliga siempre a plantear la alternativa diagnóstica de la demencia mixta, si bien se han descrito casos en los que los hallazgos necrópsicos incluyen únicamente patología vascular.

B.1. Estado Lacunar

La primera descripción se debe a Pierre Marie quien en 1901 publicó sus hallazgos relativos a "distintos estados cavitarios del cerebro". Las lagunas⁵⁸ son infartos pequeños, profundos, habitualmente isquémicos, que suelen medir entre 0,5 mm y 15 mm de diámetro y que se localizan predominantemente en

los ganglios de la base -núcleo caudado, putamen, globo pálido-, tálamo y cápsula interna o sustancia blanca profunda.

Pueden ser de tres tipos:

- Pequeños infartos con gliosis perifocal que se producen por obstrucción de vasos de reducido calibre. Tienden a cavitarse (los de 10 mm lo hacen en aproximadamente 30 días).
- Pequeñas cavidades producidas por la retracción longitudinal de vasos con lesiones arterioloscleróticas y aumento de volumen del espacio perivascular de Virchow-Robin . En esta situación no se observa gliosis.
- Pequeñas hemorragias en mórula que se reabsorben, dejando secuealmente una laguna pero que presentan depósitos de hemosiderina en los bordes lo que confirma su origen hemorrágico.

Los vasos usualmente comprometidos son las ramas lentículoestriadas de la arteria silviana o las ramas tálamogeniculadas, coroidea y tálamoperforantes de las arterias comunicante posterior y cerebral posterior.⁵⁹

Las lesiones vasculares se deben a la hipertensión arterial sostenida. El 40% de los pacientes hipertensos presentan lagunas en la autopsia, con depósitos fibrinoides en la capa media, o de émbolos ateroscleróticos de origen carotídeo⁶⁰ con macrófagos cargados de lípidos en las placas. Los desequilibrios hemodinámicas⁶¹ y las microhemorragias reabsorbidas⁶² son menos frecuentes.

Las lagunas aisladas suelen ser hallazgos de necropsia, reservándose el término estado lacunar a la presencia de más de 10 a 15 infartos que afectan las estructuras profundas (el 70% de los pacientes con demencia vascular presentan lagunas en la autopsia).

Cualquiera que sea su causa, las lagunas son visibles por TAC hasta en un 70% de los casos ⁶³ y por resonancia magnética hasta en un 95% ⁶⁴ en las localizaciones descritas.

B. 2. Demencia por Infartos Estratégicos

Habitualmente producida por lesiones aisladas capaces de producir cuadros de compromiso cognitivo-conductual complejo al afectar núcleos grises profundos relacionados con estas funciones y sus vías de conexión con otros centros.

B.2.a. *Demencia talámica*. De los cuadros lacunares que se han podido tipificar en tálamo, los que con mayor frecuencia producen trastornos cognitivos son los infartos polares izquierdos o paramedianos bilaterales.

- ❖ *Infarto Tuberotalámico*. La arteria tuberotalámica es inconstante y puede originarse tanto en el circuito anterior como en el posterior. Irriga el núcleo ventral anterior y parte del ventral lateral. Clínicamente se describe la afasia talámica (con falta de iniciativa verbal, fluencia reducida y frecuentes pausas en la expresión del lenguaje, parafasias de denominación -primariamente semánticas-, dificultad en el hallazgo de vocablos con frecuentes perseveraciones e incoherencia en el discurso narrativo ; todo esto sin déficit de comprensión significativos y con repetición conservada), acompañada por trastornos sensitivo-motores leves .
- ❖ *Infarto Paramediano*. Es el más frecuente de los infartos lacunares del tálamo. Se debe a la oclusión de una arteria paramediana, responsable de la irrigación de los núcleos intralaminares y del dorsomediano además de la porción superior del mesencéfalo. La arteria paramediana suele originarse como un vaso tálamoperforante único lo que, en caso de oclusión, implica el daño bilateral de las estructuras mencionadas y la manifestación de la demencia talámica.⁶⁵ Inicialmente suele presentarse un trastorno transitorio de la consciencia con somnolencia y estado confusional. Se

observan cambios en la personalidad con apatía, enlentecimiento psicomotor, pérdida de la atención selectiva (con trastornos cognitivos en cálculo y razonamiento) que destacan el compromiso frontal resultado de un síndrome de desconexión tálamo-frontal.

B.2.b. *Demencia por Infartos del Caudado.* Se produce por afectación de la arteria recurrente de Heubner o de las arterias penetrantes cortas que se originan en la arteria cerebral anterior o en la arteria cerebral media y que irrigan la cabeza del núcleo caudado.

Se interrumpen de esta manera las proyecciones fronto-subcorticales que integran los circuitos relacionados con la atención, velocidad de procesamiento de la información, motivación y procedimientos de búsqueda cognitiva.⁶⁶ Como resultado se observa una demencia subcortical con fallos atencionales, enlentecimiento psicomotor, alteraciones en la fluencia verbal con disartria, compromiso amnésico con alteración del recuerdo pero conservación del reconocimiento, apatía y abulia.⁶⁷ Puede coexistir una leve debilidad motora con torpeza para la ejecución de movimientos delicados y en ocasiones es posible observar períodos de agitación e hiperactividad.

B.3. *Leucoencefalopatías periventriculares*

Leucoaraiosis es el término acuñado por Hachinski para referirse a lo que se corresponde con la imagen tomográfica de la leucomalacia periventricular y que no significa otra cosa más que enrarecimiento de la sustancia blanca. Estas imágenes son comunes en personas de edad avanzada y aumentan de frecuencia y severidad con el incremento de la edad.⁶⁸

Se consideran patológicas aquellas que son confluentes o que se observan en resonancia magnética encefálica como hiperintensidades extensas en los estudios mensurados en T₂, sobre todo cuando se asocian con lesiones focales numerosas⁶⁹ y producen síntomas.

Desde el punto de vista clínico se observó una fuerte correlación entre las lesiones de la sustancia blanca y déficits en la expresión verbal y trastornos motores durante la marcha como aumento de la base de sustentación y acortamiento de la longitud del paso.⁷⁰ El cuadro se completa con micción imperiosa que puede evolucionar a la incontinencia urinaria, reflejos osteotendinosos exaltados en miembros inferiores y deterioro cognitivo con patrón subcortical.

La leucoaraiosis puede observarse predominantemente al nivel de los polos de las astas frontal y occipital de los ventrículos laterales formando casquetes (caps) o rodeando completamente a los ventrículos formando rebordes (rims); puede ser:

- Exclusivamente periventricular: sustancia blanca periventricular (SBPV)
- Extenderse al centro oval : sustancia blanca profunda,(SBP)

Así mismo puede presentarse sola o asociada con atrofia cortical y dilatación ventricular (ex-vacuo o por hidrocefalia normotensiva).

- Imágenes en sustancia blanca periventricular⁷¹

❖ *Rebordes .*

Generalmente bordean las paredes de los ventrículos sin extenderse más allá de 10 mm y probablemente representan características normales de densidad tisular en personas de edad avanzada. Anatomopatológicamente no se observan cicatrices ni gliosis, sólo espacios claros ocupados por líquido (quizá no un edema sino acumulación del líquido que normalmente se intercambia por vía transependimaria) donde antes había axones.⁷² Se observan en tres grupos de individuos: en personas de edad avanzada, en pacientes con patología cerebrovascular y en pacientes con enfermedad de Alzheimer

(en el 50-55% de las formas preseniles y en el 70-75% de las formas seniles).

❖ *Casquetes*

Imágenes similares a las anteriores que se concentran alrededor de los polos frontales y occipitales de los ventrículos laterales. También pueden ser considerados cambios sin connotación patológica.

- Imágenes en sustancia blanca profunda

❖ *Lesiones focales.*

Se trata de imágenes pequeñas, bien circunscritas, usualmente localizadas en la profundidad de los hemisferios cerebrales (centros ovals), en las inmediaciones de los ventrículos laterales. Han sido correlacionadas con infartos lacunares, ectasias vasculares y dilatación del espacio perivascular ("estado criboso"). Las cribas, originalmente descritas por Durand-Fardel, son cavidades producidas por la dilatación del espacio perivascular de Virchow-Robin. Su principal característica reside en el hecho de contener un vaso permeable, generalmente sin anomalías en la pared, que transcurre por su interior. La cavidad está delimitada por el epitelio pavimentoso que reviste el espacio perivascular y su tamaño no suele exceder 1 ó 2 mm, aunque excepcionalmente se han descrito cribas de hasta 10 mm.

En la sustancia blanca profunda pueden ser particularmente numerosas dando origen al ya mencionado estado criboso. Ocasionalmente sólo se pueden evidenciar en estudios microscópicos bajo la forma de un discreto aumento del espacio perivascular (que es virtual en condiciones fisiológicas), con palidez de la mielina adyacente. En este caso se trata de un "estado precriboso" .

El mecanismo de formación de estas lesiones no está aclarado, habiéndose propuesto:

- aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y pasaje de exudado plasmático al parénquima que rodea al vaso.
- disminución de la resistencia tisular secundaria a lesiones isquémicas o atrofia del parénquima en las inmediaciones de estos vasos .
- desplazamiento de las arterias perforantes causado por la elongación de los troncos arteriales mayores por efecto de la hipertensión arterial sostenida (este tipo de cavidades se ha hallado en el 38% de los cerebros de pacientes hipertensos y sólo en el 9% de los cerebros de controles normotensos).

❖ *Lesiones Extensas.*

Corresponden a sectores de necrosis incompleta de la sustancia blanca, con desmielinización isquémica, gliosis, etc., muchas veces combinadas con "cribas" y "lagunas". Estas lesiones confluentes se correlacionan con la aparición de deterioro cognitivo con patrón subcortical, trastornos de la marcha con frecuentes caídas y alteraciones en el control de la micción.

B.4. C.A.D.A.S.I.L. (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy).

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, consiste en episodios ictales recurrentes tipo ictus isquémicos que llevan a disturbios de la marcha y demencia subcortical progresiva. Suele manifestarse en adultos jóvenes -entre 30 y 50 años. El locus genético ha sido localizado en el cromosoma. 19q12.

En función de su historia natural y la correlación clínico radiológica se han establecido los siguientes estadios ⁷⁴ :

➤ **Estadio I: (20-40 años)**

- Frecuentes episodios de migraña con o sin aura .
- Lesiones de sustancia blanca bien delimitadas.

➤ **Estadio II: (40-60 años)**

- Episodios ictales (AIT, ictus isquémico).
- Trastornos psicóticos mono- o bipolares.
- Lesiones coalescentes en la sustancia blanca y lesiones bien delimitadas en ganglios basales.

➤ **Estadio III: (mayor de 60 años)**

- Demencia subcortical.
- Parálisis pseudobulbar.
- Leucoencefalopatía difusa y múltiples lesiones en ganglios basales.

La anatomía patológica pone en evidencia cambios hialinos en arteriolas de mediano y pequeño calibre , áreas de infarto confinadas a la sustancia blanca profunda y astrocitosis difusa con astrocitos reactivos que expresan endotelina-1 (péptido vasoconstrictor potente de acción prolongada).

1.2.8. NEUROIMAGEN

El diagnóstico de demencia vascular sólo puede establecerse cuando se demuestra la existencia de enfermedad vascular cerebral, haya sido esta sintomática o no. La exploración neurorradiológica es por tanto imperativa en el estudio del deterioro cognitivo vascular.⁷⁵

En la tomografía axial computerizada, el mayor número de infartos, la afectación del hemisferio izquierdo, la presencia de leucoaraiosis y, especialmente la evidencia de atrofia cerebral, se observan con mayor frecuencia entre los pacientes cerebrovasculares con deterioro cognitivo.⁷⁶ Los hallazgos son similares en la resonancia, en la que tanto la atrofia como la presencia de lesiones hiperintensas parcheadas y confluentes de la sustancia blanca son predictores de deterioro cognitivo.⁷⁷

La presencia de cambios en la sustancia blanca cerebral en personas de edad avanzada, se ha descrito en diferentes estudios, con hallazgos que oscilan entre 5% a 100% de los individuos.⁷⁸ Sin embargo no todos presentan síntomas neurológicos o neuropsicológicos. De acuerdo con esto, la importancia clínica de tales anomalías es incierta. Los estudios clinicopatológicos indican que estas señales anormales coinciden típicamente con un patrón mixto de infartos lacunares, desmielinización sin inflamación, y arterioesclerosis marcada.⁷⁸ La desmielinización perivascular y la gliosis, los espacios perivasculares de Virchow Robin dilatados o las pequeñas lagunas, causan las leves lesiones puntiformes. Este daño se corresponde con zonas de pérdida axonal, espongiosis y rarefacción de la mielina. El grupo de Pullicino⁷⁹ ha propuesto una serie de criterios para la valoración de la TAC en el proceso diagnóstico de las demencias vasculares. Tales criterios se basan en la existencia de infartos, volumen ventricular, índice ventricular y grado de leucoaraiosis y permiten establecer cuatro niveles de probabilidad de demencia

vascular desde demencia vascular ausente a demencia vascular probable (tabla 6).

A pesar de que hay una asociación lineal significativa entre porcentaje de pacientes con demencia y grado en la neuroimagen, la complejidad de las medidas que han de aplicarse hacen estos criterios poco útiles en la práctica clínica.

Tabla 6. Criterios neurorradiológicos de demencia vascular

GRADO	DESCRIPCIÓN	CRITERIOS
0	DV ausente	Sin infartos.EL-A<3;IV,cualquiera
1	DV improbable	Un infarto; VOL<100 ml;IV, cualquiera Infartos múltiples; VOL<100 ml; IV<60 EL-A:3, IV<60
2	DV posible	Infartos múltiples; VOL<100 ml; IV >60 Infarto (s); VOL>100ml;IV<60 EL-A:3;IV>60 EL-A:4;IV<60
3	DV probable	Infarto (s);VOL>100 ml;IV>60 EL-A:4;IV>60

EL-A: escala de gravedad de lesión de la sustancia blanca (método van Swieten et al.)

VOL: volumen de infarto (Método de Nelson et al.)

IV: índice ventricular (método de Hughes y Gado)

Otros criterios de imagen para definir la demencia vascular han sido los elaborados por Erkinjuntti y cols.⁸⁰ (tabla 7)

Tabal 7. Criterios de neuroimagen propuestos por Erkunjuntti para el diagnóstico de demencia vascular

- Sustancia blanca
- “Caps” o halos> 10 mm
- Halo irregular que se extiende hacia la sustancia blanca profunda
- Hiperintensidades difusas o confluentes (>25 mm)
- Hiperintensidad difusa
- Lagunas: lagunas múltiples (> 5) y lesiones de la sustancia blanca, al menos moderadas.

Los criterios de NINDS- AIREN (*tabla 8*) exigen que deben existir lagunas múltiples o afectación de al menos un 25% de la sustancia blanca.

Han sido diseñados múltiples escalas para semicuantificar la carga lesional de la sustancia blanca y ninguna se ha mostrado superior a las demás.⁸¹

La publicada por Wahlund⁸² es sencilla, con buena validez interna y es aplicable tanto a las imágenes de tomografía axial computerizada (TAC) como de resonancia magnética (RM).

En cuanto a la RM la leucoaraisis aparece en forma de lesiones hiperintensas localizadas en la región periventricular o en la sustancia blanca .

La limitación de la RM radica en su gran sensibilidad. Las lesiones de leucoaraisis que guardan relación con mecanismos vasculares y contribuyen al desarrollo de deterioro cognitivo son aquellas lesiones periventriculares separadas de los ventrículos, extendiéndose sobre la sustancia blanca subcortical o las lesiones subcorticales de aspecto parcheado, confluyente o difuso.⁸³

Dos grandes estudios han evaluado la correlación clinicoradiológica en sujetos ancianos y su repercusión sobre el área cognitiva. El estudio longitudinal de población⁸⁴ (Longitudinal Population Study) evaluó sujetos de 70 años y después de un seguimiento clinicoradiológico y cognitivo durante 15 años encontraron que aquellos sujetos que al inicio habían presentado valores más elevados de presión arterial eran los que desarrollaron daño de la sustancia blanca cerebral.

En el estudio de salud cardiovascular⁸⁵ (The Cardiovascular Health Study) en los individuos mayores de 65 años se observó que la mayor severidad de las lesiones cerebrales se correlacionaba con un grado mayor de deterioro en las funciones cognitivas y de la marcha.

En cuanto a la aplicación de la neuroimagen funcional, las imágenes de tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT), muestran defectos parcheados irregulares de captación del trazador que son reflejo de la presencia de lesiones isquémicas. Pueden observarse también déficits de captación en zonas que inicialmente no muestran lesión en las pruebas de neuroimagen estructural.⁸⁶ Este fenómeno se observa tanto en pacientes con infartos corticales como en pacientes con infartos lacunares y leucoaraiosis. Estos hallazgos pueden corresponder a fenómenos de diasquisis, zonas de infarto incompleto o áreas hipofuncionantes en relación con fenómenos de desconexión como ocurre con las regiones frontales en pacientes con lesiones subcorticales de ganglios basales.

La neuroimagen funcional (PET: tomografía por emisión de positrones) en la que se combinen los estudios de flujo con determinaciones de consumo y fracción de extracción de oxígeno pueden permitir la detección de áreas de perfusión al límite o de miseria potencialmente susceptibles de intervención si están en relación con estenosis arteriales accesibles.⁸⁷

1.2.9. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se han propuesto múltiples criterios para el diagnóstico de demencia vascular^{88,89} y su diferenciación con las demencias degenerativas primarias en función de la presencia de factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular pero todos ellos condicionan el diagnóstico y tipificación del cuadro sobre tres premisas fundamentales:

- ✓ ***Presencia de demencia***
- ✓ ***Evidencia de enfermedad cerebrovascular***
- ✓ ***Relación entre ambas.***

1. **Presencia de Demencia:** para realizar el diagnóstico de demencia , se pueden seguir las recomendaciones de la American Psychiatric Association en su Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales - 4a. Edición (DSM IV)⁹¹ o la Clasificación Internacional de las Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud.⁹²
2. **Evidencia de Enfermedad Cerebrovascular:** esto debe ser demostrable por la historia, evaluación clínica o exámenes complementarios, siendo particularmente importantes los estudios por imágenes.
3. **Relación entre ambas:** sobre todo en cuanto a la asociación temporal entre ambas patologías. Si bien no hay consenso sobre el periodo de tiempo requerido para atribuir un déficit cognitivo dado a una lesión particular, se considera que tres meses, aunque arbitrario, es un intervalo aceptable. No menos importante es la localización de la lesión ya que se describen con razonable certeza diagnóstica una serie de lesiones asociadas con otros tantos síndromes de deterioro de la función cognitiva⁹⁰ Así, una lesión única en cerebelo no permite realizar una asociación válida entre patología isquémica cerebral y demencia.

Se han formulado series de criterios para el diagnóstico de la demencia vascular, los cuales han sido propuestos por el manual diagnóstico y estadístico de la asociación Americana de Psiquiatría (Diagnostic and Statistical Manual, DSM-IV)⁹¹ o por la clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10).⁹² Otros criterios son los formulados por el National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)⁹² (*tabla 8*) o los establecidos por los centros diagnósticos y terapéuticos de enfermedad de Alzheimer del estado de California⁸⁹ (Alzheimer's Disease Diagnostic and Therapeutic Centres, ADDTC)

Tabla 8. Criterios NINDS-AIREN para demencia vascular probable

I. Probable demencia vascular	
1.	Demencia definida como declinar cognitivo desde un nivel de funcionamiento previo más alto que se manifiesta por alteración de la memoria y de dos o más áreas cognitivas (orientación, atención, lenguaje, funciones visuoespaciales, funciones ejecutivas, control motor, praxis), que preferiblemente habrá sido establecido en la exploración física y se habrá documentado mediante exploración neuropsicológica. Estos déficits serán los suficientemente graves como para interferir con las actividades de la vida diaria más allá de las limitaciones físicas debidas al ictus. Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Trastornos del nivel de consciencia ➤ Cuadros confusionales ➤ Psicosis ➤ Déficit sensitivo o motor grave ➤ Otras enfermedades sistémicas o cerebrales que puedan causar deterioro cognitivo
2.	Enfermedad cerebrovascular definida por la presencia de signos focales en la exploración neurológica como hemiparesia, paresia facial central, signo de Babinski, déficit sensitivo, hemianopsia y disartria compatibles con ictus (haya o no historia previa de ictus) y evidencia de enfermedad vascular cerebral relevante por neuroimagen (TAC o RM) incluyendo infartos múltiples de varias arterias o un infarto único en un lugar estratégico (giro angular, tálamo, prosencéfalo basal, territorio de la ACP o ACA), así como lagunas múltiples en ganglios basales y sustancia blanca o lesiones extensas de la sustancia blanca periventricular, o cualquier combinación de las mismas.
3.	Una relación entre las dos entidades, manifestada o sugerida por una o más de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> a. Inicio de la demencia en los tres meses siguientes a un ictus clínicamente reconocido b. Deterioro agudo de la función cognitiva; o fluctuación o progresión escalonada de los déficits cognitivos.
II. Datos clínicos compatibles con demencia vascular probable.	
a.	Trastorno de la marcha temprano (marcha a pequeños pasos, apraxia-atáxica)
b.	Historia de inestabilidad y caídas inmotivadas frecuentes
c.	Urgencia miccional o aumento de la frecuencia y otros síntomas urinarios no explicables por enfermedad urológica.
d.	Parálisis pseudobulbar.
e.	Cambios afectivos y de la personalidad, abulia, depresión, labilidad emocional u otros déficits subcorticales incluyendo el enlentecimiento psicomotor y anormalidad de las funciones ejecutivas.
III. Datos clínicos que hacen improbable en diagnóstico de DV:	
a.	Trastorno de la memoria temprano y empeoramiento progresivo de la función mnésica y otras funciones cognitivas como el lenguaje (afasia sensitiva transcortical), habilidad motora (apraxia), o percepción (agnosia) en ausencia de la correspondiente lesión focal en la imagen cerebral.
b.	Ausencia de signos neurológicos focales más allá del trastorno cognitivo.
c.	Ausencia de lesiones cerebrovasculares en la RM o TAC cerebral.
IV. Diagnóstico clínico de DV posible:	
Puede hacerse en presencia de demencia con signos neurológicos focales en pacientes en los que no se dispone de pruebas de imagen cerebral para confirmar un EVC (enfermedad cerebrovascular) definida; o en ausencia de una clara relación temporal entre demencia e ictus; o en pacientes con un inicio insidioso y un curso variable de los déficits cognitivos en los que hay evidencia de EVC relevante.	
V. Criterios de demencia vascular definida:	
a.	Criterios clínicos de DV probable.
b.	Evidencia histopatológica de EVC obtenida por autopsia o biopsia; ausencia de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas en exceso a lo esperable por la edad
c.	Ausencia de otros procesos clínicos o patológicos capaces de producir demencia.
VI. Puede hacerse una clasificación de DV para investigación sobre la base de las características clínicas, radiológicas y neuropatológicas en el caso de algunas subcategorías o entidades definidas como la DV cortical, DV subcortical y demencia talámica.	

Estos criterios tienen ciertas limitaciones, ya que no se consideran los cambios cognitivos tempranos. Sólo el deterioro avanzado que ya provoca alteraciones de las actividades cotidianas laborales o sociales (demencia) es susceptible de recibir un diagnóstico. Ninguno de estos criterios permite por tanto detectar pacientes en los que se pueda aplicar ninguna medida preventiva. La definición de demencia que se aplica parece haberse extraído más bien del cuadro clínico correspondiente a la enfermedad de Alzheimer.

Probablemente la aplicación de estos criterios permite reconocer adecuadamente la demencia vascular pero no son eficaces a la hora de distinguir demencia vascular y demencia mixta.⁹³

1.3. LEUCOARAIOSIS

1.3.1. CONCEPTO

El término de leucoaraiosis, de origen griego (leuco:blanco ; araiosis: rarefacción), fue introducido por Hachinski,⁹⁵ para designar áreas periventriculares ó subcorticales hipodensas en la TAC ó hiperintensas en las secuencias T₂, densidad protónica y flair de resonancia magnética y poco visibles en T₁ . Esta última es más sensible que la TAC, pero también menos específica.

El término para designar dichas alteraciones es controvertido. Algunos autores asumen que estos cambios en la sustancia blanca cerebral son sinónimos de Enfermedad de Binswanger, mientras que otros usan el término de leucoaraiosis para referirse a todos los cambios de la sustancia blanca visibles en los estudios de neuroimagen.

Otto Binswanger publicó en 1894 el caso de un paciente aquejado de neurosífilis y añadió la descripción clinicopatológica de otros siete casos. Su intención fue llamar la atención sobre la existencia de otras formas de

demencia vascular distintas de la parálisis progresiva sifilítica. Analizando la patología del encéfalo pudo demostrar la existencia de una extensa atrofia de sustancia blanca, predominantemente en región periventricular témporo-occipital, que respetaba ganglios basales y corteza. A estos le llamó encefalitis subcortical progresiva⁹⁶, y ya sugirió que la atrofia de la sustancia blanca se debía a un déficit vascular causada por arterioesclerosis.

En 1902, Alois Alzheimer añadió la observación microscópica, enfatizando que la corteza no estaba afectada mientras que la sustancia blanca tenía degeneración focal y proliferación glial. También consideró que la causa era la ateroesclerosis severa de los vasos penetrantes de la sustancia blanca que cursaba con demencia y a la que designó enfermedad de Binswanger.⁹⁷

En esta misma época, *Pierre Marie* describió el estado lacunar como una forma de demencia subcortical, pero sin identificar como dato característico el daño difuso de la sustancia blanca encefálica.⁹⁸ En 1962, *Olszewski* propuso el nombre de encefalopatía arteriosclerótica subcortical.⁹⁹ Desde entonces, esta entidad, ha sido objeto de controversia, especialmente en cuanto a su nosología.

La descripción original de Binswanger parece ser claramente insuficiente para definir una nueva entidad nosológica. Algunos casos descritos bajo el epónimo de Enfermedad de Binswanger comparten algunos hallazgos patológicos^{100,101,102}, pero el mismo tipo de anormalidades histológicas también pueden ser observadas en una extensa variedad de patologías diversas, sin relación entre ellas^{103,104,105}, por lo que estamos realmente ante un proceso sindrómico. Actualmente parece imposible determinar con exactitud la naturaleza de la enfermedad que afectaba al paciente descrito por Binswanger pero parece razonable concluir que su descripción no puede ser aplicada a lo que más tarde se ha considerado una forma de demencia secundaria a aterosclerosis.¹⁰⁶ Por lo tanto, la leucoaraiosis se trata de un término de

neuroimagen descriptivo que puede asociarse a diversas situaciones clínicas y patológicas, así como heterogéneo, ya que incluye diversos tipos de alteraciones morfológicas .

La leucoaraiosis detecta cambios de la sustancia blanca subcortical, pueden ser parcheadas ó difusas y se observan con más frecuencia en personas mayores de sesenta años .Es frecuente observar hiperintensidades rodeando las astas ventriculares frontales y bandas hiperintensas lineales bordeando los ventrículos laterales, que actualmente se consideran parte del envejecimiento fisiológico ó variantes de la normalidad. Asi mismo, es importante distinguir las lesiones hiperintensas propias de la leucoaraiosis de otras lesiones hiperintensas presentes en una amplia variedad de enfermedades (*tabla 9*). Las características clínicas, la edad del paciente, la presencia o ausencia de historia familiar, la presencia de factores de riesgo vascular, y los hallazgos de neuroimagen a menudo sugieren un diagnóstico correcto .

<p>INFECCIONES Complejo demencia-SIDA Leucoencefalopatía multifocal progresiva Panencefalitis esclerosante subaguda Panencefalitis rubeolar progresiva Encefalitis varicela-zoster Encefalitis por citomegalovirus Encefalopatía de Lyme Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob</p> <p>TRASTORNOS VASCULARES Enfermedad de Binswanger Angiopatía amiloide cerebral CADASIL</p> <p>TRASTORNOS METABÓLICOS Déficit de cobalamina Déficit de folato Hipoxia Encefalopatía hipertensiva Eclampsia Edema cerebral de las grandes alturas Enfermeadd de Fabry</p> <p>AUTOINMUNES Lupus eritematoso sistémico Enfermedad de Sjögren</p> <p>HIDROCEFALIA Hidrocefalia normotensiva</p>	<p>TOXICAS Agentes antineoplásicos: irradiación craneal, metotrexate, carmustina, cisplatino, citarabina, fluoracilo, levamisole, fludarabina, tiotepa, interleukina-2, interferon alfa Fármacos inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus Agentes antimicrobianos: hexaclorafeno, anfotericina B Tóxicos ambientales: arsénico, monóxido de carbono, tetracloruro de carbono) Drogas de abuso: tolueno, etanol, cocaína, heroína intravenosa e inhalada, 3-4 metilenedioximetanfetamina. TRAUMATICAS Degeneración axonal difusa secundaria a traumatismo craneal</p> <p>DEGENERATIVAS Enfermedad de Alzheimer</p> <p>ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES Esclerosis múltiple Encefalomiелitis diseminada aguda Encefalomiелitis hemorrágica aguda Enfermedad de Schilder Enfermedad de Marburg Anfermedad de Baló</p> <p>ENFERMEDADES GENÉTICAS Leucodistrofias. Aminoacidurias</p>
--	--

Tabla 9. Causas de lesiones hiperintensas en la sustancia blanca

1.3.2. FRECUENCIA

La leucoaraiosis es frecuentemente detectada mediante TAC o RM en personas asintomáticas mayores de 60 años y en personas con deterioro cognitivo, especialmente en aquellas que presentan enfermedad cerebrovascular o factores de riesgo vascular para ictus isquémico.¹⁰⁷

Entre los pacientes con deterioro cognitivo de presumible origen vascular la leucoaraiosis es detectada en la tomografía axial computerizada (TAC) entre un 41% y un 100%^{108,109,110,111} y entre un 64 y un 100% de los casos en resonancia magnética (RM), localizándose en el 50% de los casos a nivel subcortical, y de estos el 80% a nivel periventricular.^{112,113,114,115,116,117} Este incremento de la frecuencia de la leucoaraiosis en los pacientes con factores de riesgo vascular es una de las claves que sugieren una posible patogénesis isquémica para la leucoaraiosis.

Una proporción importante de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer presenta signos de leucoaraiosis. Del 19 al 78% en los estudios de TAC^{118,119,120,121} y del 7,5% al 100% en los estudios de RM cerebral (20-25% de localización subcortical y de 26 al 70% periventricular^{122,123,124}, tienen leucoaraiosis, aunque normalmente los cambios en la sustancia blanca son menos severos que en pacientes con patología cerebrovascular.¹²⁵ Las anormalidades de la sustancia blanca en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, según algunos autores¹²⁶ podría estar asociado a angiopatía cerebral congofila, uno de los marcadores micrscópicos de la enfermedad de Alzheimer.

La leucoaraiosis en sujetos sanos es menos intensa que en pacientes con demencia.^{127,128} Puede ser detectada en 21% de ellos mediante TAC^{129,130,131,132} y en un 100% en los evaluados con RM.^{133,134,135}

La prevalencia de la leucoaraiosis en la población normal no puede deducirse de los trabajos de investigación porque la definición de sujeto sano varía en cada estudio. Dos de ellos,^{136,137} observaron que la presencia de leucoaraiosis en resonancia magnética en pacientes sanos era de entre un 27 y un 38% de sujetos de sexo masculino con edades mayores de 65 años.

De manera resumida y en función de los distintos grupos de pacientes, la frecuencia de la leucoaraiosis es la siguiente :

- Personas sin antecedentes ni enfermedad cerebrovascular: 9-19%. (22% en menores de 40 años y del 30 al 92% en mayores de 60 años)
- Personas con un primer episodio de ictus : 6,8% (96,1% en isquémicos y 3,9% hemorrágicos)
- Pacientes con demencia vascular: 41-100%.
- Pacientes con enfermedad de Alzheimer: 19-78%

1.3.3. PATOGENIA

1.3.3.1. HIPÓTESIS ISQUÉMICA

Se ha objetivado que la leucoaraiosis es usualmente vista en pacientes con historia de ictus isquémico y en particular con deterioro cognitivo de presumible origen vascular^{85,139,140,141,142} y diversos hallazgos sugieren una hipótesis isquémica para el desarrollo de leucoaraiosis. Estudios epidemiológicos han sugerido asociación con la edad y factores de riesgo vasculares como la hipertensión arterial o la diabetes,^{143,144} mientras que estudios histológicos indican asociación con aterosclerosis de pequeños vasos cerebrales, consistentes en la sustitución de la capa de músculo liso por material fibroialino con engrosamiento de la pared y estrechamiento de la luz vascular.^{145,146}

Algunos mecanismos son congruentes con estos hallazgos (isquemia con insuficiente aporte de oxígeno y nutrientes), pero otras alternativas incluyen alteraciones en la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica durante los episodios hipertensivos o en relación con alteraciones del retorno venoso en la sustancia blanca. Esto podría conducir a edema vasogénico y fuga de moléculas tóxicas a axones y cuerpos neuronales. Incluso podrían estar implicadas alteraciones en la circulación del líquido cefalorraquídeo.¹⁴⁷

Las alteraciones a nivel de la sustancia blanca cerebral han sido objetivadas en una serie de patologías caracterizadas por hipoxia-isquemia cerebral. Estas leucoencefalopatías se asocian con un déficit de oxigenación y alteraciones de la circulación. Los cambios histológicos de la sustancia blanca en los casos de hipoxia-daño isquémico van desde necrosis de coagulación y cavitación a cambios no específicos como espongiosis, desmielinización parcheada y proliferación astrocitaria. Estos cambios son comparables con las lesiones que se observan en los pacientes con leucoaraiosis. La extensión del daño de la sustancia blanca dependería de la severidad de la reducción del flujo sanguíneo y de la duración del tiempo de isquemia. De acuerdo con esta hipótesis, el daño isquémico en pacientes con leucoaraiosis podría ser suficiente para afectar selectivamente a los componentes de la sustancia blanca cerebral, como los oligodendrocitos y axones. La razón por la que la isquemia afecta tan solo a la sustancia blanca es desconocida, aunque las características del aporte del flujo sanguíneo a la sustancia blanca podrían predisponer a ello y ser un factor localizador.

Ya Binswanger postuló en el siglo XIX, que la arteriosclerosis presente en las arterias medulares inducía la disminución del flujo lo que condicionaba una isquemia crónica de la sustancia blanca y daba lugar a una desmielinización difusa, seguida de pérdida axonal y dilatación del espacio perivascular.¹⁴⁸ Esta teoría se ha mantenido vigente hasta nuestros días; fue estudiada por De Revck, quien describió la vascularización de la sustancia blanca periventricular

y demostró que las ramas corticales superficiales y del plexo de la piamadre se internan al nivel subcortical, hasta la proximidad de la pared ventricular, dando a su paso un escaso número de colaterales.¹⁴⁹

Se ha podido comprobar igualmente, que el único aporte de sangre en la zona ventricular se limita a las arterias coroideas y que la irrigación centrífuga es limitada. Esto demuestra la existencia de una región muy sensible a procesos isquémicos; se reafirma que el daño de las arterias medulares conduce a los cambios descritos en esta entidad.¹⁵⁰

Aporte de flujo sanguíneo en la sustancia blanca

Toda la irrigación sanguínea de la corteza cerebral deriva de las ramas corticales de las arterias cerebrales anterior, media y posterior. Dan ramas que penetran en la corteza cerebral perpendicularmente y que pueden dividirse en cortas y largas. Las arterias largas o medulares pasan través de la sustancia gris y penetran en la sustancia blanca subyacente, hasta una profundidad de 3 ó 4 cm, sin intercomunicar, y por ello constituyen múltiples sistemas pequeños independientes. Las arterias cortas quedan confinadas a la corteza, donde forman con los vasos largos una red compacta en la zona media de la sustancia gris. A causa de la celularidad de la sustancia gris, su irrigación sanguínea es mucho más rica que la de la sustancia blanca. Este patrón de vascularización descrito por Reuck¹⁵¹ y Van den Bergh,¹⁵² sugiere que la zona periventricular es especialmente susceptible al daño isquémico ó a la disminución del aporte sanguíneo. La arterioesclerosis podría ser la causa de esta disminución del flujo cerebral observada en la sustancia blanca debido a la edad y a la hipertensión arterial. Otro factor que puede perjudicar la irrigación de la sustancia blanca es la tortuosidad y elongación de estos vasos, a consecuencia de la edad avanzada.

Existe por tanto, un compromiso de la microcirculación cerebral, que condiciona un estado de isquemia crónica de la sustancia blanca subcortical y

los ganglios basales, con desmielinización difusa y dilatación de los espacios perivasculares, que se acompañan en ocasiones de infartos lacunares y gliosis astrocítica. Las arterias perforantes que irrigan estas áreas subcorticales presentan estrechamiento, proliferación de la íntima, fibrosis de la adventicia y rotura de la lámina elástica.⁵⁷ La arteriosclerosis, casi siempre detectada en zonas de leucoaraiois,^{145,146} podría ser una de las razones por las que el flujo sanguíneo que irriga a la sustancia blanca esté alterado, dando lugar a áreas localizadas de isquemia, con necrosis y cavitación (infartos lacunares) o rarefacciones difusas (leucoaraiois).

Es de vital importancia el reconocimiento de todos aquellos estados que condicionan un empeoramiento del flujo sanguíneo a nivel de la sustancia blanca subcortical, donde se incluyen todas aquellas enfermedades que se acompañan de reducción del gasto cardíaco (arritmias, insuficiencia cardíaca, infarto agudo del miocardio, etc.) y un aumento de la viscosidad sanguínea (síndrome de hiperviscosidad, elevación del hematócrito y fibrinógeno, etc.)⁴³

Diversos autores^{153,154,155,156,157,158} han estudiado alteraciones del flujo cerebral total o de la sustancia gris en pacientes con leucoaraiois, pero solo pocos estudios han comparado valores del flujo cerebral en áreas con y sin leucoaraiois. En uno de ellos,¹⁵⁹ los valores del flujo cerebral estaban más reducidos en áreas con leucoaraiois, en relación con áreas de sustancia blanca sin leucoaraiois. Resultados similares fueron obtenidos utilizando SPECT.^{160,161}

El decremento del flujo sanguíneo cerebral y reactividad a acetazolamida ha sido demostrada en zonas de leucoaraiois,¹⁶³ pero se ha comprobado la dificultad para demostrar la reducción del flujo cerebral combinado con el incremento de la extracción de oxígeno. Ello deja sin resolver la cuestión de si el decremento del flujo sanguíneo es la causa de la leucoaraiois o la consecuencia del reducido metabolismo que llega a la sustancia

blanca.^{162,163,164,165} El decremento en el flujo sanguíneo en los lóbulos frontal y parietal, pero no en el occipital fue demostrado en pacientes con leucoaraiosis, sugiriendo que la patogénesis de la leucoaraiosis varia dependiendo de la localización topográfica en el cerebro.¹⁶⁵ Otros estudios no han conseguido demostrar alteraciones del flujo sanguíneo cerebral en pacientes con anormalidades parcheadas de la sustancia blanca,¹⁶⁶ ello podría ser el por que de la patogénesis de las pequeñas lesiones de la sustancia blanca es diferente de los cambios más difusos de la sustancia blanca.

Estudios histopatológicos realizados en cerebros de ratas expuestos a distintos tipos de daño isquémico sugieren que tanto los oligodendrocitos como los axones mielinizados son altamente vulnerables a la isquemia,¹⁶⁷ y que la hipoperfusión cerebral crónica produce de forma progresiva “rarefacción”^{168,169,170} y activación glial¹⁷¹ en la sustancia blanca. La oclusión permanente en la arteria cerebral media por encima de 24 horas de duración causaba oligodendrocitosis en la sustancia blanca cerebral subcortical.¹⁶⁷ En este modelo, tres horas después de la oclusión arterial, los oligodendrocitos presentaban cambios histopatológicos de daño irreversible, como picnosis y rotura de la membrana plasmática. La vacuolización de la sustancia blanca que desarrollan estos animales preceden a la aparición de daño neuronal irreversible, lo que sugiere que el daño temprano de la sustancia blanca es independiente del daño neuronal.

Otros estudios realizados en jerbos, basados en estrechamientos bilaterales de las arterias carótidas^{168,169} u oclusión bilateral carótidea en ratas^{170,171} consistían en demostrar dos tipos de cambios en la sustancia blanca: astrogliosis reactiva y rarefacción no específica de la sustancia blanca. Significativamente, el incremento de la acumulación de fluido extracelular y astrogliosis son dos de los principales hechos patológicos observados en áreas de leucoaraiosis, detectada mediante TAC ó RM.¹⁷²

Aunque se han realizado diversos estudios basados en la inducción de isquemia cerebral en animales de experimentación, la mayoría de ellos, utilizaban métodos que interrumpían el flujo cerebral en las arterias cerebrales mayores,^{173,174} no siendo este el método apropiado que refleja la condición de hipoperfusión cerebral crónica, lo que sucede en los pacientes con demencia vascular. Para reproducir la hipoperfusión cerebral crónica de forma experimental, se desarrollo un modelo que que aplicaba clips a ambas arterias carótidas, reduciendo el flujo, sin interrumpirlo entre una semana y dos meses. Con el método de aclaramiento de hidrógeno se demostró que el flujo sanguíneo cerebral en estos modelos de animales se reducía aproximadamente un 75% del nivel de los controles.¹⁷⁵ Se observó una reducción en el nivel de la proteína 2 asociada a microtúbulos , incluso en áreas sin aparente pérdida neuronal, sugiriendo que la hipoperfusión cerebral crónica daña algunas proteínas del citoesqueleto y causa muerte neuronal.¹⁷⁵

Entre las evidencias observadas en este modelo animal, el hallazgo más destacado son cambios en la sustancia blanca y dilatación de los ventriculos , lo cual no siempre se acompaña de lesiones en la sustancia gris.¹⁶⁸

Para comprender mejor los mecanismos, por los cuales se altera la sustancia blanca en relación con la hipoperfusión, se estudió la secuencia de cambios moleculares en la sustancia blanca, con cambios en los niveles de MBP, NFH,y GFAP , los cuales son marcadores de daño a los componentes de la sustancia blanca: mielina, axones y astrogliá respectivamente.

Se objetivó que el daño en la mielina precede al daño axonal en la sustancia blanca cerebral, sometida a hipoperfusión crónica, sugiriendo que el cambio en la mielina es el primer evento patológico en la sustancia blanca cerebral en condiciones de hipoperfusión.¹⁷⁶

Otros estudios ¹⁶⁷ analizaron una serie de autopsias cerebrales y comparaban marcadores moleculares de isquemia tisular, indicadores de patología vascular

en las lesiones de la sustancia blanca, localizadas previamente mediante resonancia magnética en pacientes diagnosticados de demencia y en pacientes sin este diagnóstico. De forma específica la hipoxia inducía factores HIF1 y HIF2 . También eran marcadores de hipoxia la neuroglobina y MMP7, que eran expresadas en las células gliales de las zonas lesionales de la sustancia blanca subcortical con lesiones con valores significativamente más elevados que en la sustancia blanca normal. Dichos marcadores se expresaban en los astrocitos y la microglia, pero aparentemente no en los oligodendrocitos. Solo uno de los marcadores de hipoxia se encontraba incrementado en la sustancia blanca periventricular, lo que obliga a plantearse que la leucoaraiosis podría tener una etiología diferente en dicha área. También se encontró correlación entre marcadores de hipoxia con la angiopatía amiloidea, lo que sugiere que esta, puede estar involucrada en la génesis de la leucoaraiosis, a pesar de que esta afecta a vasos sanguíneos corticales y leptomeníngeos, en contraste con los ganglios basales y la sustancia blanca, localizaciones preferentes de la aterosclerosis.

Una cuestión que queda por resolver es el mecanismo por el que se produce los fenómenos isquémicos que inducen la aparición de la leucoaraiosis. No se conoce cual de los tres sustratos estructurales observados en la isquemia experimental (edema astrocítico; separación de la mielina del axolema y agrandamiento de los espacios extracelulares)¹⁴⁷ es el responsable de la apariencia histológica de la leucoaraiosis.¹⁷⁷ Tampoco se sabe con certeza cual es la contribución de mecanismos alternativos, como la disrupción de la barrera hematoencefálica, un proceso sugerido por la presencia de proteínas plasmáticas en astrositos,^{178,179} sin poder descartar que la isquemia sea secundaria a alteraciones de la barrera hematoencefálica.¹⁸⁰

La información temporal del desarrollo de una única lesión en leucoaraiosis podría ayudar a resolver las cuestiones planteadas, pero no se llegó a

conclusiones definitivas, a pesar de los estudios poblacionales que estudiaron la progresión de la leucoaraiosis durante varios años.^{181,182}

Leucoaraiosis como predictor de patología isquémica

La leucoaraiosis severa tiene un riesgo incrementado de desarrollar ictus e infarto de miocardio.¹⁸³ Dicho riesgo de presentar ictus isquémico se incrementa con la extensión de la leucoaraiosis.

En el Dutch TIA Trial,¹⁸⁴ la presencia de leucoaraiosis se asociaba con un 15% al riesgo de ictus isquémico, comparado con un 8% en los pacientes sin leucoaraiosis. En un estudio japonés,¹⁸⁵ de 215 pacientes con infartos lacunares, los pacientes con leucoaraiosis tenían un riesgo incrementado de ictus isquémico o fallecimiento y en un estudio italiano,¹⁸³ observaron que a los seis años el riesgo acumulado de ictus isquémico e infarto de miocardio era del 60% para los pacientes con leucoaraiosis, comparado con solo el 36% para los pacientes sin leucoaraiosis y que el riesgo de fallecimiento por causa vascular era al menos tres veces mayor en los pacientes con leucoaraiosis respecto aquellos que no la presentaban .

Otra consideración es la asociación de alteraciones de la señal de la sustancia blanca e infartos lacunares, la cual está bien establecida pero era observada de forma variable,¹⁸⁶ sugiriendo que las alteraciones de señal de la sustancia blanca y los infartos lacunares, podrían ser debido a distintos mecanismos. Sin embargo, el marcador de progresión de estas alteraciones de la sustancia blanca en relación con infarto lacunar, sugiere un vasculopatía subyacente similar.¹⁸⁷ Casi la mitad de los ictus isquémicos en el grupo de leucoaraiosis de Wiszniewska y cols¹⁸⁸ eran atribuidos a infartos lacunares. El estudio de Mantyla¹⁸⁹ revelaba que los pacientes con infartos lacunares tenían más a menudo, moderada o severa afectación de la sustancia blanca que los pacientes con infartos corticales. Además su estudio informaba que la diferencia en la extensión de la afectación de la sustancia blanca en pacientes

con infarto lacunar, comparado con los pacientes sin infarto lacunar era significativamente más elevado.

Estas observaciones apoyan el hecho de que la enfermedad de pequeño vaso es la anomalía esencial que subyace detrás de las lesiones lacunares y las alteraciones de la sustancia blanca observadas en las técnicas de neuroimagen.¹⁸⁹

Leucoaraiosis y factores de riesgo vascular

1. Leucoaraiosis y edad

El factor de riesgo más común para la leucoaraiosis es la edad.^{172,181} La hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la patología cardíaca son factores de riesgo adicionales asociados.^{190,191} La edad, la hipertensión crónica y la diabetes tienen un sustrato común en el tipo de alteraciones que producen en las pequeñas arterias penetrantes y arteriolas de la sustancia blanca. Tales cambios incluyen la sustitución de células de músculo liso por material fibro-hialino, incremento del espesor de la pared y estrechamiento de la luz vascular.¹⁹³ En las investigaciones realizadas, la leucoaraiosis se asociaba a la edad, pero no al sexo.¹⁹⁴ Los estudios de Copenhague,¹⁹⁴ de Fazekas¹⁶⁰ y el de Wiszniewska,¹⁹⁵ mostraban que las mujeres con leucoaraiosis eran mayores que los hombres. Por ello es la edad, y no el sexo lo que se relaciona con la leucoaraiosis. La frecuencia de la leucoaraiosis se incrementa con la edad, independientemente de otros factores de riesgo.¹⁸¹ Este incremento en la frecuencia y severidad detectada mediante TAC y RM se produce tanto en sujetos sanos^{195,196,197,198,199,200,201} como en pacientes con diversas enfermedades.^{184,202,203,204,205} Con la excepción de un estudio basado en la TAC,¹¹¹ la asociación entre leucoaraiosis y edad existe independientemente de la presencia de factores de riesgo vascular en personas mayores de 60 años.¹⁴²

El estudio LADIS (leucoaraiosis y discapacidad) ^{206,207} que investigó sobre el impacto de la edad en los cambios de la sustancia blanca cerebral en relación con el desarrollo de deterioro cognitivo, evaluó 639 sujetos no discapacitados con leucoaraiosis en distintos grados en función de la escala de Fazekas en base a factores demográficos, factores de riesgo vascular y comorbilidad. Fueron seguidos durante tres años y entre los resultados obtenidos, observaron que la edad, la frecuencia de hipertensión y la historia de ictus isquémico elevadas, se correlacionaban de forma independiente con la severidad de la leucoaraiosis, independientemente de otros factores. El consumo de cigarrillos y la hipercolesterolemia predecían solo, estadios más severos de leucoaraiosis. Por lo tanto, confirman que la edad, la hipertensión y los infartos lacunares son los mayores determinantes de leucoaraiosis. El hábito tabáquico y la hipercolesterolemia son factores de riesgo adicionales.

2. Leucoaraiosis e hipertensión arterial

La hipertensión arterial crónica y sus alteraciones anatomopatológicas se consideran las causantes más frecuentes de la leucoencefalopatía subcortical, y para algunos autores su presencia es prácticamente indispensable.²⁰⁸ En la mayoría de los estudios la hipertensión fue el mayor factor de riesgo, para presentar leucoaraiosis,^{209,210} aunque Jorgensen y cols.¹⁹³ y van Zagten y cols²¹¹ no encontraron dicha asociación. Sin embargo Boiten, realizando un estudio sobre ictus lacunares, asoció la lipohialinosis de arterias cerebrales de pequeño diámetro presentes en hipertensos crónicos y los cambios anatomopatológicos de la sustancia blanca subcortical.²¹²

En raras ocasiones otras afecciones vasculares, como la angiopatía amiloidea cerebral o la angiopatía hereditaria (CADASIL) cursan también con lesión isquémica de la sustancia blanca.²¹³ Además, ésta se ha relacionado con el síndrome antifosfolípido y puede existir asociación con policitemia,

trombocitosis, hiperglobulinemia o hiperlipemia grave.²¹⁴ También se ha asociado a unos niveles elevados de homocisteína en plasma.²¹⁵

La presión sanguínea elevada no existe en todos los pacientes con leucoaraisis sintomática.^{216,217} No obstante, complejas alteraciones en la regulación de la presión sanguínea podrían contribuir a la patogénesis de la leucoaraisis. En comparación con sujetos control, las personas con leucoaraisis tienen valores más altos de presión sanguínea y un ritmo circadiano diferente caracterizado por la ausencia del descenso fisiológico nocturno de la tensión arterial^{150,218} ó amplias fluctuaciones diarias.^{119,120} Además la observación de que un subgrupo de pacientes sintomáticos con leucoaraisis sufren frecuentemente crisis de hipotensión²²⁰ es congruente con la demostración de mecanismos alterados de la regulación de la tensión arterial en pacientes hipertensos, los cuales tiene una severa leucoaraisis periventricular.^{221,222}

Con un rango bien definido de valores de la presión sanguínea el flujo cerebral se mantiene constante a pesar de cambios en la presión arterial sistémica. A pesar de la contribución de los vasos de gran calibre, la respuesta fisiológica de los pequeños vasos de la circulación cerebral son esenciales para la autorregulación, y su respuesta a los cambios de presión sanguínea es calibre-dependiente. En estudios experimentales realizados en gatos, las respuestas vasculares a las variaciones en la presión arterial media entre 110 y 160 mmHg afectan principalmente a vasos con un calibre mayor de 200 μ m. Las arteriolas con un calibre menor de 100 μ m se dilatan solo con presiones menores de 90 y en cifras menores de 70 mm Hg, el grado de dilatación en esas pequeñas arteriolas excede la de los grandes vasos.¹⁸⁹ En los humanos, los vasos intraparenquimatosos son controlados por mecanismos similares. Por ello, en los pacientes hipertensos con vasos ateroscleróticos una caída en la presión sanguínea como la que puede ocurrir en algunos tipos de arritmias o como resultado de un fallo en la autorregulación, podría conducir a un decremento

del flujo sanguíneo atribuible a la incapacidad de los vasos ateroscleróticos para dilatarse.²²³ Los límites de la autorregulación están desviados hacia arriba en pacientes hipertensos. Por ello, una reducción brusca de la tensión arterial, podría producir una marcada reducción del flujo sanguíneo cerebral en la sustancia blanca de los pacientes con hipertensión arterial crónica.²²⁴ Consecuentemente, en la sustancia blanca cerebral de los pacientes con hipertensión arterial podría llegar a producirse isquemia con niveles de presión sanguínea consideradas normales para pacientes normotensos.²²⁵ Además las respuestas de autorregulación en la sustancia blanca en animales de experimentación son menos efectivas que en los vasos de la sustancia gris. Por lo tanto, ante una caída de los valores de la presión sanguínea el decremento del flujo sanguíneo es más pronunciado en la sustancia blanca que en la gris.^{226,227}

En un estudio longitudinal con un seguimiento de aproximadamente 20 años, se encontró una asociación entre los cambios de la tensión arterial diastólica y la leucoaraiosis, en pacientes con historia de infarto de miocardio.²²⁸ Esta asociación podría estar influenciada por la existencia de otros factores de riesgo presentes en la edad avanzada. Sin embargo, cuando se ajustan todos los factores de riesgo cardiovasculares, no se altera esta asociación, lo que sugiere que la leucoaraiosis está independientemente relacionada a la hipertensión arterial y que puede ser una consecuencia de esta. Como se ha mencionado anteriormente, después de la edad, una historia de enfermedad cardiovascular e hipertensión han sido los factores de riesgo más consistentes en la mayoría de los estudios. En la mayoría de estos había una limitación consistente en la utilización de métodos semicuantitativos para la cuantificación de las alteraciones de la sustancia blanca.^{227,228,229}

En el estudio Framingham¹⁸² sí se utilizaron métodos cuantitativos, confirmando la relación entre factores de riesgo vasculares y alteraciones de la sustancia blanca. Incluso mostraron que esta asociación era significativa en

pacientes menores de 55 años de edad sin enfermedad clínica, porque los sujetos con ictus sintomático y demencia habían sido excluidos. Además la relación entre factores de riesgo vascular y lesiones de hiperseñal de la sustancia blanca eran consistentes incluso cuando las lesiones de hiperseñal de la sustancia blanca eran medidas continua o categóricamente. Estas observaciones sostienen el hecho de que los factores de riesgo vascular producen daño cerebral que puede comenzar a producirse años antes de que se produzca sintomatología como AIT ó ictus isquémicos. Estos hallazgos también proporcionan la posibilidad de la utilización de lesiones de la sustancia blanca como marcador de daño cerebral. Por este motivo se ha sugerido que la presencia de lesiones de la sustancia blanca en pacientes hipertensos podría ser considerado un marcador temprano de daño cerebral , siendo por tanto un factor pronóstico para ictus isquémico e infarto de miocardio .

La hipertensión arterial incrementaba el riesgo de presentar alteraciones de la sustancia blanca en un 70%. La hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma se asoció con un 2,6 de incremento máximo de riesgo de presentar lesiones hiperintensas de la sustancia blanca.²³⁰ También se confirmó la relación ya establecida en estudios previos,^{180,231} entre el hábito tabáquico y las alteraciones de señal de la sustancia blanca, después de un ajuste por edad. Sin embargo no encontraron asociación significativa con la diabetes o la hiperglucemia.²³⁰

3. Leucoaraiosis y diabetes mellitus

Al contrario que en los hallazgos de Zagten y cols.²¹² el estudio de Wiszniewska,¹⁸⁸ mostró que la diabetes mellitus era más frecuente en pacientes con leucoaraiosis. A pesar de que esta relación no se observaba en los análisis de regresión logística, permanece la posibilidad de que la diabetes mellitus juegue un papel en la leucoaraiosis, a través de la afectación de los

pequeños vasos. Yiloski y cols.²³³ encontraron que en los pacientes con edades comprendidas entre 56 y 72 años, las hiperintensidades periventriculares se correlacionaban significativamente con la diabetes mellitus. Serán necesarios futuros estudios para aclarar esta hipótesis.

4. Leucoaraiosis y estenosis carotídea

En cuanto a otras posibles teorías etiopatogénicas, se ha especulado con la posibilidad de que las alteraciones hemodinámicas secundarias a estenosis carotídea contribuyan al desarrollo de la leucoaraiosis. Sin embargo los datos publicados son contradictorios.

La enfermedad carótídea extracraneal es causa de AIT e ictus isquémico. En los pacientes que presentan dicha patología, se ha objetivado un incremento en la frecuencia de la leucoaraiosis, lo que ha sido atribuido a una disminución en la presión de perfusión cerebral.^{233,234} A pesar de que actualmente la mayoría de los grupos de estudio considera la leucoaraiosis como resultado directo del daño de las alteraciones de la microvasculatura local, la contribución de la patología de gran vaso es desconocida. Por ello se han realizado varios estudios que pretendían clarificar la patogénesis de la leucoaraiosis en pacientes con estenosis u oclusión de la circulación extracraneal, basándose en la hipótesis de que el incremento en la frecuencia de leucoaraiosis en estos pacientes se correlaciona con una reducción global del flujo sanguíneo cerebral. En este sentido, no se ha encontrado asociación entre leucoaraiosis y disminución del flujo cerebral en pacientes con estenosis severa/oclusión de las arterias extracraneales. Aunque la alteración hemodinámica podría contribuir al desarrollo de lesiones extensas en la sustancia blanca, la arterioesclerosis cerebral parece ser el mayor factor contribuyente.²³⁵ En el estudio de Wiszniewska y cols¹⁸⁷ además de encontrar una fuerte asociación entre hipertensión y leucoaraiosis, hallaron una clara relación entre leucoaraiosis y estenosis carotídea menor de un 50%, mediante

diagnóstico ultrasonográfico. Esta asociación ya había sido observada previamente. En 1988 Fazekas y cols²³⁶ observaron que en el grupo de sujetos asintomáticos con anomalías en la sustancia blanca, detectada en la resonancia magnética, tenían mayor frecuencia de enfermedad carotídea extracraneal. En este estudio el doppler ultrasonográfico mostraba patología arterial cerebral extracraneal, con una variación de placas unilaterales a estenosis bilaterales por encima de un 50% del diámetro del vaso en sujetos con lesiones de la sustancia blanca, mientras que en pacientes con mayor grado de estenosis no se detectaban lesiones de hiperseñal en la resonancia magnética. Por ello sugirieron que la enfermedad carotídea extracraneal, no influía en el desarrollo de lesiones de hiperseñal en la resonancia magnética en la sustancia blanca.

Heinden y cols,²³⁷ tampoco encontraron relación entre estenosis carotídea severa documentada mediante angiografía y lesiones de hiperseñal de la sustancia blanca observadas en la resonancia magnética. La asociación entre lesiones de la sustancia blanca y estenosis carotídea de grado medio encontrada por Fazekas²³⁶ podría tener tres consideraciones.¹⁸⁷

En primer lugar, la asociación podría significar un mayor riesgo de presentar ictus isquémico en pacientes con los hallazgos de hiperseñal de la sustancia blanca en la resonancia magnética, porque las lesiones menores de los vasos son suficientes para producir un evento cerebrovascular. En segundo lugar la diferencia de edad entre los pacientes con y sin leucoaraiosis podría perjudicar la selección de los pacientes. Los pacientes con ictus isquémico y severa aterosclerosis carotídea son significativamente más jóvenes, y la resonancia magnética encefálica no revela alteraciones de la señal de la sustancia blanca, como sí se observa en pacientes de mayor edad. En tercer lugar, aunque sea un mecanismo especulativo, podría ser que las arterias cerebrales pequeñas en sujetos con arterioesclerosis carotídea severa y de las arterias cerebrales mayores pueden haber sido protegidos de pérdida extensa de células

musculares como propuso Masawa y cols²³⁸, en un estudio de 121 autopsias cerebrales. Su hipótesis era que los pacientes con arterioesclerosis carotídea severa podría evitar daño de la pared de las arterias intracerebrales, a pesar de que presentasen hipertensión arterial.. Esto se basa en dos posibles mecanismos: la inhibición de la necrosis de la media por hiperlipidemia (mecanismo no demasiado claro) y disminución del estrés de la pared asociado a una reducción de la perfusión en relación con arterioesclerosis severa carotídea. Sin embargo la hipótesis de Masawa y cols²³⁸ permanece bastante especulativa, ya que pacientes con estenosis severa presentan infartos lacunares.

1.3.3.2.LEUCOARAIOSIS Y ALTERACIONES EN LA CIRCULACIÓN DEL LIQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Los pacientes con hidrocefalia a presión normal, tienen mayor prevalencia de alteraciones de la sustancia blanca, detectables tanto por TAC como por RM.²³⁹ La hidrocefalia en perros experimentales causa cambios en la sustancia blanca que puede ser reversible con válvula de derivación.²³⁹ En base a estas observaciones, se plantea la hipótesis de que las alteraciones en la circulación del LCR (líquido cefalorraquídeo), puedan jugar un papel en la patogénesis de la leucoaraiosis, particularmente en las lesiones periventriculares extensas. La cuestión de si la hidrocefalia a presión normal causa leucoaraiosis o viceversa está todavía sin resolver. Ello es debido a que los sujetos con leucoaraiosis extensa a menudo tienen un aumento de tamaño de los ventrículos laterales,²⁴⁰ una anomalía que puede ser resultado de la dilatación ex - vacuo. Roman¹⁹³ sugirió dos mecanismos para el desarrollo de leucoaraiosis en los pacientes con hidrocefalia a presión normal:

1. La acumulación de LCR en los ventrículos aumenta la presión intersticial en el parénquima periventricular y causa isquemia de la sustancia blanca. La hipótesis de que el incremento de la presión ventricular causa cambios

isquémicos en la sustancia blanca se basa en varias observaciones, mostrándose que entre pacientes con hidrocefalia a presión normal, el flujo sanguíneo en la sustancia blanca retorna a valores normales después de utilizar procedimientos que disminuyan la presión intraventricular. Esto se acompaña de mejoría clínica y reducción en la severidad de la leucoaraiosis.¹⁹³

2. El segundo mecanismo podría involucrar alteraciones en el recubrimiento endimario. El escape de líquido cefalorraquídeo (LCR) al parénquima cerebral adyacente podría ser el resultado de alteraciones estructurales en las células endimarias. Los cambios asociados a la edad que afectan a vasos penetrantes y alteran la barrera hemato-encefálica podría interrumpir la reabsorción del excesivo fluido intersticial.^{240,241} Las anomalías en la barrera hematoencefálica, en forma de incremento de la concentración de proteínas en el LCR, han sido descritas en un grupo de pacientes con leucoaraiosis.²⁴²

Los efectos crónicos de la hipertensión arterial, una condición más prevalente en pacientes con hidrocefalia a presión normal que en sujetos control, es un tercer factor que podría causar rarefacción de la sustancia blanca en pacientes con hidrocefalia a presión normal.^{243,244} Los cambios arteriopáticos debidos a la hipertensión contribuyen a la formación de múltiples microinfartos en la sustancia blanca periventricular, principalmente a la pérdida de tejido y consecuente expansión de los ventrículos laterales.²⁴³

1.3.3.3. LESIONES DE LA SUSTANCIA BLANCA Y EDEMA CEREBRAL

Cambios de la sustancia blanca similares a la leucoaraiosis han sido descritos en condiciones en las cuales el edema cerebral podría haber precedido a la aparición de leucoaraiosis.²⁴⁵ Ello sugiere que el tránsito de edema cerebral podría ser una causa añadida de cambios en la sustancia blanca. El incremento del fluido intersticial en la sustancia blanca de los pacientes con leucoaraiosis puede ser una consecuencia de la hipertensión arterial y las consecuentes alteraciones en la barrera hematoencefálica.

La barrera hematoencefálica puede ser interrumpida e incrementarse la permeabilidad capilar a proteínas en pacientes con hipertensión sistémica.^{246,247} Además de los efectos de hipertensión sostenida las crisis hipertensivas podrían causar trasudación de fluido y fuga de proteínas.

La alteración del retorno venoso en la sustancia blanca subcortical es otra posible causa de edema intersticial en la sustancia blanca.²⁴⁸ Esta idea ha recibido mayor atención después de la demostración de alteraciones estructurales en las vénulas periventriculares de los pacientes con leucoaraiosis.²⁴⁹ Los cambios en estas venas, caracterizados por depósito de fibras de colágeno en la pared vascular, puede ser la responsable del estrechamiento de la luz vascular. Este puede producir una disrupción de la barrera hematoencefálica a nivel venular e incrementar la presión de perfusión en la parte arterial del lecho capilar.

1.3.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dado que la sustancia blanca constituye aproximadamente el 50% del cerebro y que está compuesta de múltiples tractos inter e intrahemisféricos que conectan estructuras corticales y subcorticales de sustancia gris, la presencia de leucoaraiosis podría alterar la transmisión de estas vías de una manera difusa. El significado clínico de la leucoaraiosis es incierto y no completamente

conocido. Algunos individuos de edad avanzada permanecen asintomáticos durante periodos de tiempo prolongado y en otros la enfermedad se encuentra asociada a deterioro cognitivo, demencia o alteraciones de la marcha, no siempre en proporción con la intensidad de la leucoaraiosis.^{250,251}

El deterioro cognitivo que acompaña a la leucoaraiosis suele ser de tipo “frontal”, lo que se explica por la desconexión de circuitos fronto-subcorticales. Las manifestaciones clínicas predominantes son apatía, inatención, pérdida de memoria, de predominio para hechos recientes, falta de iniciativa, apatía. Posteriormente se puede producir lentitud en las capacidades ejecutivas, así como cambios de personalidad y disfunciones emocionales que pueden sugerir un trastorno psiquiátrico.

En contraste con la alteración de la sustancia gris, como ocurre en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo asociado a la leucoaraiosis no se caracteriza por alteraciones del lenguaje, las praxis o las percepciones. Además de los trastornos cognitivos, la leucoaraiosis se correlaciona con trastornos de la marcha caracterizados por pasos cortos e inseguridad para la deambulación,²⁵² así como alteraciones de la micción (imperiosa o incontinencia), cuya regulación también depende del lóbulo frontal.

Cuanto mayor es la extensión la leucoaraiosis, el deterioro de la función cognitiva es más probable,⁸⁵ tanto en personas sin demencia degenerativa como con ella, ya que los pacientes con enfermedad de Alzheimer y leucoaraiosis se hallan clínicamente más afectados que aquellos que no la presentan, probablemente por los efectos propios de la leucoaraiosis o del efecto concomitante que tienen los infartos lacunares que le acompañan.²⁵³ En cuanto a la presencia de leucoaraiosis en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, una considerable proporción de estos pacientes tienen radiológicamente y estructuralmente cambios detectables en la sustancia

blanca, aunque suele ser menos severo que en pacientes con enfermedad cerebrovascular.²⁵⁴

La hipótesis de que la leucoaraiosis en pacientes con enfermedad de Alzheimer podría reflejar simplemente cambios wallerianos secundarios a pérdida cortical de neuronas^{255,256} parece poco probable.

Los marcadores histológicos de cambios de degeneración walleriana como abundantes depósitos de lípidos en el interior de los macrófagos no se encuentran en la mayoría de áreas de leucoaraiosis y la discrepancia entre la severidad de los cambios en la cortical adyacente y las áreas de sustancia blanca van en contra de esta hipótesis.²⁵⁴

Una clínica de déficit atencional, pérdida de memoria y de habilidades visuoespaciales y de funciones ejecutivas en ausencia de afasia, sugiere una alteración subcortical. Entre las pruebas neuropsicológicas que ayudarán al diagnóstico de dichas alteraciones subcorticales están:

- Digit Span y la Serial Sevens: para detectar problemas atencionales.
- Three-world delayed recall: para identificar déficit de memoria reciente
- Dibujo de relojes para problemas visuoespaciales
- Secuencias de alternancias motoras: para valorar la función ejecutiva.

1.3.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la leucoaraiosis se basa en los hallazgos detectados en la TAC o en la RM.^{177,184} Para ello se han elaborado diversas escalas para su cuantificación, las cuales obtienen resultados diferentes en función de los criterios utilizados. Algunas valoran las lesiones observadas en la TAC y otras en la RM. La mayoría utilizan estimaciones visuales semicuantitativas y la

concordancia entre las escalas es insuficiente. Ninguna de estas escalas ha demostrado superioridad frente a las otras.²⁵⁷

Esto probablemente se deba a que el cálculo mediante ordenador del volumen de la lesión en cortes transversales suele ser muy complejo y costoso. Se ha observado en un estudio por resonancia magnética con secuencias fase y spin-echo con cortes menores de 3mm, y reconstrucción tridimensional, se observa la leucoaraiosis de manera muy irregular y heterogénea, en la cual es difícil realizar una cuantificación volumétrica exacta.

La RM es más sensible que la TAC. La mayoría de las escalas estiman la cantidad y distribución de dichas lesiones bien con TAC o con RM. Para observar la evolución y un posible efecto de las medidas terapéuticas instauradas se consideró necesario la elaboración de una nueva escala, (*tabla 10*) válida tanto para la TAC, como para RM.

Esta tiene al menos la misma sensibilidad, en RM y en TAC, excepto para ciertas regiones. La fiabilidad para la detección de pequeñas lesiones era levemente mejor para la resonancia.²⁵⁸

Lesiones de la sustancia blanca		
0		Ausencia de lesiones
1		Lesiones focales
2		Incipientes lesiones confluentes
3		Afectación difusa de una región, con o sin implicación de las fibras de U
Lesiones en ganglios basales		
0		Ausencia de lesiones
1		Una lesión focal (≥ 5 mm)
2		> 1 lesión focal
3		Lesiones confluentes

Tabla 10. Escala para la evaluación de leucoaraiosis en RM y TAC

Se ha hipotetizado que el uso de diferentes escalas podría explicar la discordancia de los diferentes resultados obtenidos en los diferentes estudios de investigación. Por ello se han comparado seis escalas utilizadas habitualmente para la evaluación de la leucoaraiosis. Los hallazgos obtenidos objetivaron una buena correlación entre las distintas escalas con la limitación de que los parámetros de conversión son calculados aplicando una regresión lineal a las escalas en parte no lineales. Su uso permite la comparación de resultados de estudios previos, que utilizaron diversas escalas.²⁵⁹

❖ **Van Switen et al (mínimo 0; máximo 4).**

Evalúa la severidad de las lesiones de la sustancia blanca, valorando de forma separada la región anterior y posterior al surco central.

0: no lesión

1: afectación parcial de la sustancia blanca

2: lesiones extensas en la región subcortical

❖ **Blennow et al (mínimo 0; máximo 3).**

Valora la extensión y severidad de las lesiones de la sustancia blanca.

Extensión

- 0: no existe disminución en la atenuación de la sustancia blanca
- 1: disminución de la atenuación de la sustancia blanca en los márgenes de de las astas frontales y occipitales de los ventrículos laterales.
- 2: disminución de la atenuación de la sustancia blanca en las astas frontales y occipitales de los ventrículos laterales con alguna extensión hacia el centro semioval
- 3: disminución de la atenuación de la sustancia blanca con extensión alrededor de los ventrículos laterales y coalesciendo en el centro semioval.

Severidad

- 0: ninguna
- 1: media
- 2: moderada
- 3: marcada disminución de la atenuación de la sustancia blanca

❖ **Fazekas et al (mínimo 0; máximo 6)**

Se valoran de forma separada las lesiones periventriculares y las lesiones profundas de la sustancia blanca.

Hiperintensidades periventriculares

- 0: ausencia de lesiones
- 1: casquetes frontales u occipitales
- 2: finas líneas hiperintensas (halo suave)
- 3: hiperintensidades irregulares periventriculares que se extienden en la sustancia blanca profunda

Hiperintensidades de la sustancia blanca profunda

- 0: ausencia
- 1: focos puntuales
- 2: comienzo de lesiones confluentes
- 3: grandes áreas confluentes

❖ Escala modificada de Scheltens et al (mínimo 0, máximo 30)

Hiperintensidades periventriculares (mínimo 0; máximo 6). Puntuación: casquetes, occipital 0/1/2 y frontal 0/1/2; bandas, ventrículos laterales 0/1/2 (0: ausentes; 1: ≤ 5 mm; 2: ≥ 6 mm y ≤ 10 mm)

Hiperintensidades de la sustancia blanca (mínimo 0; máximo 24)

Frontal 0/1/2/3/4/5/6, parietal 0/1/2/3/4/5/6, occipital 0/1/2/3/4/5/6, temporal 0/1/2/3/4/5/6 (0= no anormalidades; 1= ≤ 3 mm; 2= ≤ 3 mm; ,n ≤ 6 ; 3=4 a 10 mm, n ≤ 5 ; 4=4 a 10 mm, n ≥ 6 ; 5= 11 mm, n ≥ 1 ; 6 = confluentes)

❖ **Escala de Yiloski.**

Leucoaraiosis periventricular

0= no hiperintensidades

1= focos hiperintensos puntuales.

2= pequeños focos o finas líneas de hiperintensidad.

3= bandas hiperintensas extensas de hiperintensidad.

Leucoaraiosis en el centro semioval

0= no hiperintensidades

1= pequeños focos puntuales (media)

2= lesiones que comienzan a confluir (moderadas)

3= grandes áreas confluentes (severa)

❖ **Clasificación de Manolio et al (mínimo 0, máximo 9)**

0= normal.

1 = engrosamientos discontinuos periventriculares con focos mínimos de gliosis subcortical.

2 = al grado 1 se le agregan parches de gliosis subcortical.

3 = ribete periventricular más grueso no confluyente.

4= ribete periventricular completo.

5= lesiones leves confluentes periventriculares rodeando cuernos anteriores y/o posteriores.

6 = grado 5 pero con características de lesiones moderadas.

7 = suma de los grados 5 y 6 con el agregado del compromiso leve del centro semioval.

8 = mayor compromiso del centro semioval.

9= grado severo.

Se ha realizado una comparación entre las escalas de Manolio, Fazekas y Scheltens,²⁶⁰ evidenciándose que las tres escalas reflejan el volumen de las lesiones hiperintensas de la sustancia blanca.

El cálculo visual de la progresión de las lesiones resulta problemático y puede requerir modificaciones o extensiones de las escalas de grado existentes.

1.3.6. PRONÓSTICO

La leucoaraiosis no es un signo de imagen benigno ni estático. Los escasos estudios longitudinales manifiestan que la leucoaraiosis aumenta con el tiempo. Esta progresión se ha relacionado con con el grado de control de la presión arterial.²²⁸

La leucoaraiosis parece condicionar la supervivencia de los pacientes. En un estudio prospectivo de seguimiento clinicorradiológico de 221 pacientes , la leucoaraiosis extensa fue un predictor independiente de fallecimiento por neumonía y caídas.²⁶¹

Además se demostró que en los pacientes con leucoaraiosis en comparación con el grupo control, el riesgo de infarto cerebral acumulado a los 6 años fue del 49%, tres veces superior al grupo control. Incluso tras realizar ajuste por edad, sexo y cualquier factor de riesgo vascular convencional, el riesgo de infarto cerebral mantenía un riesgo relativo de 2,5 , especialmente en relación con infarto lacunar.¹⁸³ Otro estudio del mismo grupo demostró que la

leucoaraiosis es un predictor de muerte vascular en ancianos, ya que los pacientes con leucoaraiosis tienen un riesgo triplicado de fallecer por causa vascular.²⁶²

Sin embargo en el estudio de Wiszniewska¹⁸⁸ el pronóstico funcional temprano del ictus no estaba influenciado por la presencia de leucoaraiosis. El porcentaje de fallecimiento era más baja en el grupo que presentaba leucoaraiosis, frente a los que no la presentaban. Ello está en concordancia con Jorgensen y colaboradores¹⁹⁴, pero contrasta con otro estudio de 215 pacientes con ictus isquémico e infartos lacunares en los cuales era objetivado un peor pronóstico en los pacientes con leucoaraiosis en términos de mortalidad y actividades de la vida diaria.²⁶³

La presencia de leucoaraiosis también parece incrementar el riesgo de sangrado intracraneal en pacientes con enfermedad vascular cerebral tratados con anticoagulantes. Así en el estudio SPIRIT se encontró que una edad igual o superior a los 65 años, niveles elevados de INR y la presencia de leucoaraiosis eran predictores independientes de hemorragia intracerebral.²⁶⁴

1.4. EMBRIOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

1.4.1. Organización neural

En el encéfalo es posible seguir una progresión desde un plan simple de organización neuronal, observado en peces primitivos, a su naturaleza más elaborada en el ser humano.

En las formas más primitivas la pared del encéfalo es relativamente delgada excepto en las zonas en que se concentran haces importantes, agrupándose generalmente los somas neuronales contra la superficie ventricular próxima a sus orígenes mitóticos a partir de las primitivas células neurales y quedando sus axones situados de forma más superficial lejos de la superficie ventricular, formando respectivamente las zonas del manto y marginal.

En estas poblaciones celulares, la organización sensorial y motora está representada de forma parecida a un mapa del cuerpo en un patrón somatotópico básicamente dimensional; en los vertebrados más complejos se ha alcanzado un aumento del número de circuitos neuronales que controlan estas actividades mediante un aumento del área superficial del encéfalo, a menudo a través de un legamiento elaborado que da origen a expansiones como el cerebelo, los hemisferios cerebrales y el techo mesencefálico. De hecho, la retina es básicamente una parte expandida del encéfalo. La elaboración de la organización neural y la complejidad de las conexiones ha dado lugar a un engrosamiento de la pared encefálica debido a la emigración de los cuerpos celulares neuronales desde el punto de origen ventricular hasta los núcleos definidos establecidos, capas o sistemas más difusos, como los núcleos reticulares del tronco del encéfalo.²⁶⁵

Todos los vertebrados vivos, incluidos los seres humanos, tienen un plan de organización neural similar.

La totalidad del sistema nervioso y los órganos de los sentidos se originan a partir de tres fuentes (*tabla 11*), cada una de ellas derivada a su vez de regiones específicas del epiblasto inicial, llamadas en conjunto ectodermo neural.

La primera fuente identificable es la **placa neural**, que da lugar al sistema nervioso central, a los nervios motores somáticos y los nervios autónomos preganglionares, a la retina y nervio óptico, epitelio del iris, cuerpo y procesos ciliares.

La segunda parte produce las células de la periferia de la placa neural que abandonan por sí solas, y gracias a interacciones entre epitelio y mesénquima, la placa inmediatamente antes de que ésta se fusione formando un **tubo neural: son las células de la cresta neural**, que forman casi todo el sistema nervioso periférico incluidos los nervios sensitivos somáticos, los ganglios somáticos y autónomos, los nervios autónomos posganglionares y las células adrenales y cromafines, meninges. También dan lugar a importantes poblaciones mesenquimatosas de la cabeza.

El extremo cefálico del tubo neural presenta tres dilataciones , las vesículas encefálicas primarias:

- a. *Prosencéfalo o cerebro anterior.*
- b. *Mesencéfalo ó cerebro medio.*
- c. *Rombencéfalo o cerebro posterior.*

Cuando el embrión tiene cinco semanas de edad el *prosencéfalo* está formado por dos porciones:

- a.1. Telencéfalo o cerebro terminal, constituido por una parte media y dos evaginaciones laterales, los hemisferios cerebrales primitivos

a.2. Diencefalo, que se caracteriza por la evaginación de las vesículas ópticas

El *romboencéfalo* también está compuesto por dos partes:

b.1. Metencéfalo, que formará la protuberancia y el cerebelo

b.2 . Mielencéfalo.

La luz de la médula espinal, conducto del epéndimo ó conducto central, se continua con la cavidad de las vesículas encefálicas. La cavidad del romboencéfalo se denomina cuarto ventrículo, la del diencefalo tercer ventrículo y las de los hemisferios cerebrales ventrículos laterales. La tercera fuente procede de las **placodas ectodérmicas**, que son grupos de células que se originan en el borde de la placa neural, pero que permanecen en el ectodermo superficial después de la formación del tubo neural y sufren una transición epitelio-mesénquima, una vez que las células de la cresta neural han comenzado a emigrar. Las placodas ectodérmicas contribuyen a la formación de los ganglios sensitivos somáticos, de los nervios craneales, a la hipófisis y al oído interno y, mediante una aportación no neuronal al cristalino ocular.

EPITELIO DE LA SUPERFICIE ECTODERMICA	EPITELIO DE LA PLACA NEURAL	CRESTA NEURAL
<p>Placodas ectodérmicas</p> <ul style="list-style-type: none"> -Adenohipófisis -Ganglios sensitivos de los pares craneales V, VII,VIII,IX Y X. -Células receptoras olfatorias y epitelio olfatorio -Paredes epiteliales del laberinto membranoso, órgano de Corti de la cóclea. -Cristalino ocular -Órganos del esmalte de los dientes. <p>Estructuras craneales</p> <ul style="list-style-type: none"> -Células secretoras y ductales de las glándulas lagrimales, nasales y labiales, palatinas, orales y salivales -Epitelios de la córnea y de la conjuntiva -Revestimiento epitelial del meato acústico externo y epitelio externo del tímpano -Revestimiento epitelial de los canículos lagrimales y del conducto nasolagrimal. -Revestimiento epitelial de los senos paranasales, los labios, las mejillas, las encías y el paladar. <p>Estructuras epidérmicas</p> <ul style="list-style-type: none"> -La mayor parte de las células de la epidermis, células secretoras, ductales y mioepiteliales de las glándulas sudoríparas, sebáceas y mamarias. -Pelos y uñas -Epitelio del proctodeo y epitelio de la uretra masculina terminal. 	<p>SNC-Encéfalo y médula Espinal</p> <ul style="list-style-type: none"> -Neurohipófisis -Prosencéfalo (telencéfalo y diencefalo): hemisferios cerebrales, núcleos de la base. -Mesencéfalo: pedúnculos cerebrales, tectum, tegmentum. -Rombencéfalo (metencéfalo y mielencéfalo): cerebelo, protuberancia y bulbo. -Médula espinal. -Todos los nervios motores craneales y espinales. -Todas las neuronas del SNC, incluyendo las neuronas eferentes preganglionares que tienen sus cuerpos en el SNC. -Astrocitos y oligodendrocitos. -Revestimiento ependimario de los ventrículos cerebrales, el acueducto y el canal central del encéfalo y de la médula espinal, tanicitos, células que cubren los plexos coroides, células circunventriculares. -Retina y nervio óptico, epitelio del iris, cuerpo y procesos ciliares. 	<p>Derivados neuronales</p> <ul style="list-style-type: none"> -Neuronas sensitivas de los ganglios de los pares craneales V, VII,VIII,IX y X. -Neuronas sensitivas de los ganglios de las raíces dorsales espinales y sus receptores sensitivos periféricos. -Células satélites de todos los ganglios sensitivos -Ganglios y plexos simpáticos: neuronas y células satélites -Ganglios parasimpáticos: neuronas y células gliales. -Células de Schwann de todos los nervios periféricos. -Médula suprarrenal. Células cromafines. Células de tipo I del cuerpo carotídeo (y células satélites de tipo II). Células productoras de calcitonina (células C). -Melanocitos. <p>Derivados mesenquimatosos cefálicos</p> <ul style="list-style-type: none"> -Huesos frontales, parietales, escama del temporal, nasales, vómer, palatinos, mandíbula y maxilar superior. -Meninges -Coroides y esclerótica oculares. -Tejido conectivo de las glándulas lagrimales, nasales, labiales, palatinas, orales y salivales. -Dentina de los dientes. -Tejidos conectivos de la cabeza, incluyendo el cartílago y los ligamentos y tendones. -Tejidos conectivos del tiroides y de las bolsas faríngeas (glándulas paratiroides, timo). -Túnica media del tracto de salida del corazón y de los grandes vasos.

Tabla 11. Origen embriológico del sistema nervioso y los órganos de los sentidos

1.4.2. Vascularización del encéfalo

La vascularización del encéfalo se establece por angiogénesis (vasculogénesis angiocrónica), más que por invasión directa de angioblastos.

Los vasos sanguíneos se forman por brotes procedentes de los vasos del plexo de la pía que rodea al tubo neural desde estadios muy precoces.

Las ramas perforantes menígeas penetran en el parénquima encefálico como ramas corticales, centrales y estriadas. Los vasos corticales irrigan la corteza a través de cortas ramas que pueden formar anastomosis precapilares, mientras que las ramas centrales irrigan la sustancia blanca. Estas últimas convergen hacia el ventrículo, aunque rara vez llegan a alcanzarlo; a menudo siguen un trayecto tortuoso alrededor de los fascículos nerviosos.

Las ramas estriadas que penetran en el encéfalo por la sustancia perforada anterior irrigan los núcleos de la base y la cápsula interna, tras seguir un trayecto sinuoso. Son mayores que las ramas centrales y la más larga de ellas alcanza el ventrículo. La región periventricular y los núcleos de la base están irrigados también por ramas procedentes de la tela coroidea que se desarrolla a partir del plexo de la pía primitiva.

Las ramas corticales y centrales irrigan una serie de áreas córtico-subcorticales de forma cónica, centradas alrededor de un surco que contiene una arteria. Irrigan una porción periférica del cerebro y se agrupan como arterias ventriculopetales. Por otra parte las ramas estriadas se arborizan cerca del ventrículo, irrigando una porción más central del cerebro y junto con ramas de la tela coroidea originan las arterias ventriculofugales que irrigan la zona ventricular y envían ramas hacia la corteza.

Las arterias ventriculopetales y ventriculofugales se dirigen unas hacia otras pero sin establecer conexión ni anastomosis alguna. Los vasos ventriculopetales irrigan regiones relativamente más maduras en el encéfalo

que los ventrículofugales, que están sometidos a una constante remodelación y no desarrollan túnica media hasta que se ha completado la proliferación de la zona ventricular.

La zona limítrofe entre estos dos sistemas tiene implicaciones relacionadas con la localización de las lesiones isquémicas en la sustancia blanca, ya que la distribución de las lesiones isquémicas coincide con la zona fronteriza entre los dos sistemas arteriales.²⁶⁶

La matriz germinal (zona ventricular en desarrollo) es especialmente sensible a la isquemia. Un estudio microangiográfico detreminó que esta matriz germinal constituye la zona terminal o zona límite entre las arterias cerebrales y la zona de drenaje de las venas cerebrales profundas.²⁶⁷

Las venas subependimarias fluyen hacia el agujero interventricular, a cuyo nivel se produce un cambio brusco del flujo, cuando las venas se incurvan en ángulo agudo para formar las venas cerebrales internas. Los conductos capilares de la matriz germinal se abren directamente en estas venas formando ángulos rectos.²⁶⁸ Estos pequeños vasos pueden ser puntos de rotura desde donde se inicien las hemorragias subependimarias.

El lecho capilar de la zona ventricular está irrigado sobre todo por la arteria de Heubner y las ramas terminales de las arterias estriadas laterales, procedentes de la arteria cerebral media.²⁶⁹

Algunos estudios han demostrado que la densidad de los vasos es relativamente baja en la zona ventricular y que normalmente dicha zona puede disponer de un flujo sanguíneo relativamente escaso.²⁷⁰ En esta zona se han descrito vasos inmaduros, sin una lámina basal compleja ni vaina glial hasta la semana 26 de gestación²⁷¹ y se ha observado que el endotelio de estos vasos es más fino que el de los corticales.²⁷²

Tanto el colágeno como el músculo liso se detectan en otras zonas a partir de la semana 30, pero no sucede lo mismo en lo que resta de la matriz germinal. La falta de estos componentes puede hacer que estos vasos sean más vulnerables a los cambios de presión intraluminal y la ausencia de músculo liso los excluiría de participar en los procesos de autorregulación.

1.4.3. Vascularización de la retina

La retina es el estrato nervioso sensorial del globo ocular. Deriva de las dos capas de la vesícula óptica invaginada, convirtiéndose la externa en lámina de células pigmentarias y la interna en una estructura multilaminar compleja de células sensoriales y nerviosas.

Contiene diversos tipos de células. Entre otras se incluyen los fotorreceptores (conos y bastones), sus neuronas de primer orden (células biporales) y los cuerpos y axones de las neuronas de segundo orden (células ganglionares). También están presentes dos clases principales de interneuronas organizadas entre las otras células, las células horizontales y las amacrinas. Contiene además elementos neurogliales y un rico sistema vascular, sobre todo capilares, y está revestida de células epiteliales pigmentarias especializadas.

La retina debe ser considerada como un área especializada del cerebro, del que deriva por evaginación del diencéfalo, dedicada a la detección y el análisis inicial de la información visual.

En cuanto a su vascularización está situada entre dos conjuntos de arterias y venas: los vasos ciliares de la coroides y las ramas de los vasos centrales de la retina. Depende de ambas circulaciones, ninguna de ellas es suficiente por sí sola para mantener la actividad visual plena de la retina.

Arteria Central de la Retina

La arteria central de la retina, derivada de la arteria hialoidea y rama de la arteria oftálmica, penetra en el globo ocular por el interior del nervio óptico.

Es habitualmente la primera rama de la arteria oftálmica, y surge tan pronto como ésta penetra en la órbita, aunque son posibles numerosas variaciones. Cuando nace de la primera porción de la arteria oftálmica, presenta cuatro segmentos sucesivos: intraorbitario; intradural; intraneural; y retiniano.

Inmediatamente que ha pasado la papila se divide en una rama ascendente y otra descendente, cada una de las cuales a su vez se divide en otras dos, una nasal y otra temporal. Asimismo cada una de ellas se divide en otras dos y así sucesivamente. Partiendo del disco óptico, las arterias retinianas se extienden sobre la retina dividiéndose dicotómicamente hasta la periferia.

Las ramas de la arteria central de la retina caminan por debajo de la capa limitante interna y penetran en la retina por medio de ramitos perpendiculares que acaban capilarizándose en la capa VI o granulosa interna.

Las ramas finales de la arteria central de la retina, son terminales, es decir no se anastomosan entre sí. Tienen, además, un territorio propio que no comparten con otras, por lo que la obstrucción conduce inevitablemente a una lesión del territorio que irrigan.

Ramas de la Arteria Central de la Retina

Se han descrito en múltiples descripciones en relación a estas. A pesar de esto se puede hablar de un patrón común de distribución en la mayoría de los ojos.²⁷³

- *Las arterias piales*: inconstantes, cuyo destino es la piamadre a nivel de la porción del nervio óptico.

- *Las arterias con destino axial:* la arteria cede una o más ramas que llegan, a menudo pegadas a ella, al centro del nervio óptico, para dividirse en una rama anterior y otra posterior que se encargan de la vascularización axial del nervio óptico.
- *Las arterias destinadas a la cabeza del nervio óptico:* su existencia es muy discutida. Parece que hay en efecto algunas ramificaciones que participan anteriormente en la nutrición del nervio óptico.
- *Las ramas destinadas a la retina:* la arteria central de la retina a nivel de la cabeza del nervio óptico se divide en sus ramas terminales dando lugar a las arterias retinianas cuya distribución tiene una gran variabilidad interindividual.²⁷⁴

Capilares Retinianos

A lo largo de la retina los capilares están dispuestos a modo de una malla laminar.

Según sea el espesor retiniano, la malla capilar puede variar, desde tres capas de espesor en el polo posterior, hasta una única capa en la periferia.

La red capilar retiniana tiene una disposición en malla para asegurar la adecuada perfusión de todas las células retinianas, estando formada por una red superficial y una red profunda.

Las capas más internas presentan un diámetro trabecular entre 15 y 130 μmm y las capas más superficiales tienen un diámetro un poco mayor, entre 16 y 150 μm .

- **Una red superficial**, que se localiza en la capa de fibras ópticas; se forma a partir de los precapilares que nacen horizontalmente de los vasos de His; parece extenderse en un plano único.

- **Una red profunda**, que se localiza en el límite entre la nuclear interna y la plexiforme externa. Nace de los precapilares que provienen verticalmente de los vasos de His.

Capilares anastomóticos se encargan de enlazar ambas redes capilares.

Vena Central de la Retina

Las venas retinianas correspondientes se unen para formar la vena central de la retina, pero los trayectos de los vasos venosos y arteriales no coinciden exactamente y las arterias se cruzan a menudo con las venas, por lo general superficialmente respecto a estas. En la hipertensión grave las arterias pueden hacer presión sobre las venas y originar dilataciones visibles distales respecto a estos cruces.

La sangre venosa es recogida por vénulas que se forman en los capilares y que se unen en ángulos rectos con venas en la capa X y que caminan satélites de las ramas de la arteria central de la retina para confluir en la papila y formar la vena central de la retina. Ésta puede desembocar directamente en el seno cavernoso o en una de las venas oftálmicas; por regla general, en la vena oftálmica superior

FLUJO SANGUINEO RETINOCOROIDEO

Una medición precisa del flujo sanguíneo retiniano es difícil por problemas de acceso a la circulación retiniana.

Algunos estudios ²⁷⁵ indican que el flujo sanguíneo retiniano representa el 5% del total del aporte sanguíneo ocular. El flujo sanguíneo retiniano ha sido estudiado con la angiografía fluoresceínica, demostrándose que este es laminar, tanto en las arterias como en las venas. Con la velocimetría láser doppler, se ha observado que el flujo sanguíneo en los humanos es de 80 ml /min. Por otra parte, el flujo sanguíneo que llega a la retina temporal es tres

veces mayor que el que llega a la retina nasal, sin diferencias significativas entre retina superior e inferior.²⁷⁶ En las arterias se aprecia un flujo pulsátil. La velocidad media de la sangre en las principales arterias retinianas es de 7 cm/seg y en las venas retinianas principales de 3,5 cm/seg. Mediante la utilización del eco-doppler, se ha objetivado que la media de la velocidad de la sangre en la arteria central de la retina es de 10 cm/seg.

Al contrario de las arterias retinianas, las venas retinianas no muestran pulsaciones en la velocidad de la sangre, excepto en los puntos donde estas abandonan el globo ocular.²⁷⁷

La presión venosa de las arterias intraoculares depende de la presión intraocular y coinciden: lo que da como resultado una presión venosa de perfusión pulsátil. La resistencia venosa retiniana de salida está localizada principalmente en la lámina cribosa. La naturaleza de cavidad cerrada del globo ocular indica que el flujo pulsátil arterial coroideo de entrada da como resultante un cambio en la presión intraocular pulso-relacionado, lo que causa una pulsación venosa. Dependiendo de la relación entre presión intraocular y presión venosa, esto puede dar un pulso clínicamente visible a la salida de las venas retinianas del globo ocular.

El tiempo medio de circulación retiniana en humanos es de 4-5 segundos.²⁷⁸ En función del área estudiada, también se ha encontrado mediante la realización de estudios experimentales en monos, grandes diferencias, siendo el flujo sanguíneo de las regiones peripapilar y macular aproximadamente cuatro veces mayor al de la retina intermedia y periférica.²⁷⁹ Se puede considerar que el flujo sanguíneo retiniano en un ojo normal es de 80 ml/min y el coroideo 800 ml/min. Es decir una relación corioideoretiniana de 10: 1. Realmente el flujo coroideo es tan elevado, que la diferencia arteriovenosa de oxígeno es de aproximadamente 3% frente al 40% para la sangre retiniana. A pesar de la baja extracción de oxígeno de la sangre corioidea, la coroides es

de gran importancia en el aporte de nutrientes a la retina. Del oxígeno y la glucosa consumidos por la retina el 65-75% proviene de la coroides.²⁸⁰

REGULACIÓN DEL FLUJO SANGUINEO RETINOCOROIDEO

La regulación del flujo sanguíneo en la coroides, así como en el resto del cuerpo en general, está bajo el control del sistema nervioso autónomo. El estímulo simpático disminuye el flujo coroideo. La coroides no muestra ninguna evidencia de autorregulación.

Ya que los cambios en la presión intraocular no son seguidos por cambios compensatorios en la presión vascular coroidea, cambios súbitos de presión intraocular como los que ocurren en las cirugías oculares, pueden inducir sangrado uveal.^{280,281} Mientras que el sistema nervioso autónomo, probablemente protege el ojo de subidas transitorias de la tensión arterial en conducciones normales,²⁸² si la regulación sistémica falla en presencia de hipertensión crónica, puede pasar fluido a través del epitelio pigmentario hacia la retina.²⁸³

Estos cambios pueden contribuir al desarrollo de diferentes patologías como la coroidopatía central serosa, edema macular quístico y maculopatía por hipotonía.

La arteria oftálmica y sus ramas presentan una rica innervación adrenérgica hasta que alcanza la lámina cribosa.

Desde aquí no hay ningún sistema nervioso de control para la circulación retiniana.²⁸⁷ Es decir, la circulación retiniana depende de una autorregulación local para mantener un entorno metabólico constante.

El proceso de autorregulación en un lecho vascular mantiene constante el flujo sanguíneo, a pesar de los cambios de presión de perfusión.

El flujo sanguíneo retiniano parece ser controlado principalmente por sus necesidades metabólicas, especialmente por la necesidad de oxígeno ²⁸⁵ y el acúmulo de productos metabolizados como el dióxido de carbono y cambios en el ph.

1.5. RETINOPATÍA

La retina es la capa más interna de las tres capas del globo ocular. Se extiende desde la ora serrata hasta la papila.

Como parte del sistema nervioso central es un tejido integrado por neuronas. Se divide en retina neurosensorial (formada por las capas más internas) y el epitelio pigmentario (capa más externa), donde están los fotorreceptores.²⁸⁶

1.5.1. Retinopatía diabética

El tipo más frecuente de retinopatía se relaciona con la diabetes.

La retinopatía diabética se puede definir como una microangiopatía progresiva que se caracteriza por lesiones y oclusión de los vasos pequeños.

Los pacientes que han padecido diabetes por largo tiempo corren gran riesgo de desarrollar retinopatía diabética. Alrededor del 60% de los pacientes de 15 años o más de evolución presentan vasos sanguíneos dañados en los ojos. Solamente un pequeño porcentaje tiene problemas serios de visión y un porcentaje aún menor desarrolla ceguera. A pesar de ello la retinopatía diabética es una causa frecuente de ceguera. Se calcula que los pacientes diabéticos tienen 25 veces más probabilidades de ceguera que los no diabéticos.

Los factores de riesgo de presentar retinopatía diabética son ²⁸⁷:

1. La duración de la diabetes: siendo este el factor más importante. En los pacientes diagnosticados de diabetes antes de los 30 años de edad, la incidencia de retinopatía diabética después de 10 años es del 50% y después de los 30 años es del 90%. Es muy raro que la retinopatía diabética se produzca entre los cinco años del inicio de la diabetes y antes de la pubertad, pero en alrededor del 5% de los casos de diabetes mellitus tipo 1 tienen retinopatía diabética en el momento de su presentación.
2. Control metabólico de la diabetes: un adecuado control de esta retrasa el desarrollo en varios años
3. Embarazo: se asocia se asocia en ocasiones con una rápida progresión de la retinopatía diabética proliferativa.
4. La hipertensión arterial mal controlada se asocia a un agravamiento de la retinopatía diabética, y en concreto con el desarrollo de enfermedad proliferativa
5. La patología renal, sobre todo si esta es grave, demostrándose una mejoría de la retinopatía con el tratamiento de la enfermedad renal.
6. Obesidad
7. Hiperlipidemia
8. Anemia
9. Consumo de tabaco

1.5.1.1. Patogenia

La retinopatía diabética es una microangiopatía que aunque suele afectar a arteriolas, capilares y vénulas también puede hacerlo a vasos más grandes.

Se produce una *oclusión microvascular y extravasación*

La causa de las lesiones vasculares es la hiperglucemia crónica.

Se producen cambios bioquímicos que originan un acúmulo de sorbitol intracelular. Estas alteraciones (bioquímicas y fisiológicas) dan lugar a un engrosamiento de la membrana basal del capilar y a una pérdida de pericitos, que son células contráctiles de la pared capilar situadas en el espesor de la membrana basal y que rodean en parte o en su totalidad a las células endoteliales.

Al estar afectada la pared vascular se produce un aumento de la permeabilidad lo cual ocasiona edema de retina y exudados duros (por depósito de lípidos y lipoproteínas extracelulares).

También al estar aumentado el grosor de la pared de los vasos el flujo sanguíneo se enlentece.

Oclusión microvascular

Se produce un engrosamiento de la membrana basal de los capilares, con lesión de las células endoteliales y proliferación.

Los hematíes se deforman, disminuyendo así el transporte de oxígeno y se produce engrosamiento plaquetario. La consecuencia de esta falta de perfusión capilar retiniana es la isquemia retiniana, la cual causa hipoxia retiniana, produciendo los siguientes efectos:

- Cortocircuitos arteriovenosos, asociados a una oclusión capilar, que discurren de las vénulas a las arteriolas. Estas alteraciones se denominan “anomalías microvasculares intrarretinianas”, aunque realmente no está claro si representan nuevos vasos intrarretinianos.
- Neovascularización: se cree que está inducida por factores de crecimiento producidas por el tejido retinianohipóxico en un intento de revascularización de las áreas hipóxicas de la retina.

Extravasación

Los capilares retinianos constan de células endoteliales y pericitos. Las firmes uniones de las células endoteliales constituyen la barrera hematorretiniana interna.

Se cree que la reducción de los pericitos es responsable de la distensión de las paredes capilares y de la rotura de la barrera hematorretiniana, lo que da lugar a la extravasación de los constituyentes del plasma en la retina.

Los microaneurismas son dilataciones saculares que se pueden formar como resultado de distensión capilar local. Pueden romperse o trombosarse.

Las consecuencias del aumento de la permeabilidad vascular son hemorragia intrarretiniana y edema. Este último puede ser difuso o localizado.

El edema retiniano localizado se debe a la extravasación focal de los microaneurismas y los segmentos capilares dilatados. El edema retiniano localizado crónico produce el depósito de exudados duros en la unión de la retina normal y edematosa. Están formados por lipoproteínas y macrófagos llenos de lípidos y la unión de estos exudados rodean las lesiones microvasculares extravasadas formando un patrón circinado.

1.5.1.2. Clasificación

En función del crecimiento de los vasos sanguíneos anómalos en la retina, este tipo se clasifica en²⁸⁸

Retinopatía no proliferativa : es mucho más frecuente. Está considerada como la etapa inicial de la retinopatía diabética.

Los vasos sanguíneos localizados dentro de la retina presentan cambios; algunos disminuyen de tamaño y otros se agrandan y dilatan. Estos vasos sanguíneos sufren hemorragias. En estas circunstancias, se forman depósitos llamados exudados.

Afortunadamente, la vista en general no queda seriamente afectada y la afección no progresa en alrededor del 80% de los pacientes diabéticos. En algunos, sin embargo, el líquido exudativo se deposita en la mácula lútea. Las imágenes de objetos situados directamente al frente, la lectura y el trabajo detallado pueden volverse borrosos y la pérdida de la visión central puede convertirse en una ceguera legal. Dentro de este tipo se distinguen tres formas evolutivas ²⁸⁹:

- a. *Retinopatía no proliferativa ligera*: es la etapa más temprana de la enfermedad en la que aparecen los microaneurismas.
- b. *Retinopatía no proliferativa moderada*: según avanza la enfermedad, algunos vasos sanguíneos de la retina se obstruyen.
- c. *Retinopatía no proliferativa severa*: en esta etapa muchos más vasos sanguíneos se bloquean, haciendo que varias partes de la retina dejen de recibir sangre.

Signos clínicos de retinopatía diabética no proliferativa:

- a. *Microaneurismas*: son la primera lesión visible en la retinopatía diabética. Son dilataciones saculares de la pared del capilar y aparecen como puntos rojos y redondos. Aunque pueden estar en toda la retina. Se localizan en la capa nuclear interna y son las primeras lesiones clínicamente detectables en la retinopatía diabética. Se ven como pequeños puntos redondeados,

generalmente temporales a la mácula. Si están cubiertas de sangre pueden ser indistinguibles de puntos hemorrágicos.

- b. *Hemorragias intrarretinianas*: se originan en los extremos venosos de los capilares y se localizan en las capas medias compactas de la retina. Tienen una configuración en forma de “punto- mancha”.

Pueden ser:

- Superficiales: son alargadas o en forma de llama y se localizan en la capa de fibras nerviosas.
 - Profundas: son pequeñas, redondeadas y de color más oscuro; se localizan en las capas medias de la retina (son la más frecuentes).
- c. Exudados duros: se producen por un aumento de la permeabilidad vascular; se depositan extracelularmente lípidos y lipoproteínas. Pueden estar aislados o bien se agrupan en forma de anillo o en placas. Se localizan entre las capas plexiforme interna y nuclear interna. Tienen un aspecto amarillo céreo con márgenes diferenciados. .

Los centros de los anillos de los exudados duros suelen contener microaneurismas.

- d. Exudados blandos (exudados algodinosos): son infartos isquémicos focales de la capa de fibras nerviosas (por oclusión de las arteriolas precapilares). Son de mayor tamaño que los exudados duros, de color blanquecino y de bordes imprecisos.
- e. Edema retiniano: inicialmente está localizado entre las capas plexiforme externa y nuclear interna. Posteriormente puede afectar a las capas plexiforme y de fibras nerviosas. A veces todo el espesor de la retina puede estar edematoso. Más tarde, con la acumulación de líquido en la fovea adopta un aspecto quístico.

Clínicamente el edema retiniano se caracteriza por engrosamiento que oscurece el epitelio pigmentario retiniano subyacente y la coroides.



Figura 5. Signos clínicos de retinopatía diabética no proliferativa

Tratamiento:

La retinopatía diabética no proliferativa no asociada con edema macular clínicamente significativo no precisan tratamiento con laser, aunque deberían seguir revisiones anuales y corregir los factores asociados como hipertensión arterial o insuficiencia renal.²⁹⁰

Retinopatía diabética preproliferativa

Todas las lesiones clínicas están causadas por isquemia retiniana.

- Los cambios vasculares constan de cambios venosos con segmentaciones en forma de “rosario” o “salchicha”. Las arteriolas también pueden estar estrechadas, incluso obliteradas.
- Las manchas algodonosas son producidas por oclusión en la capa de fibras nerviosas retinianas de las arteriolas precapilares. La interrupción del flujo axoplásmico causada por la isquemia y la acumulación del material transportado dentro de los axones nerviosos es responsable del aspecto blanquecino de estas lesiones.
- Las hemorragias en manchas oscuras representan infartos retinianos hemorrágicos.
- Las anomalias vasculares intrarretinianas (AMIR) se observan adyacentes a las áreas de cierre capilar. Sus principales características son la localización intrarretiniana, ausencia de extravasación profusa en la angiografía con fluoresceína e imposibilidad de cruzar sobre los vasos sanguíneos retinianos principales.

Tratamiento:

El tratamiento mediante fotocoagulación suele ser innecesario, a menos que el seguimiento regular sea imposible.

Retinopatía proliferativa

Afecta de un 5 a un 10% de la población diabética. La neovascularización es el proceso principal, comienzan a crecer vasos sanguíneos anómalos y frágiles.

Se subdivide en:

1. Sin características de alto riesgo

2. Con características de alto riesgo

3. Avanzada (estadíos finales)

Este tipo de retinopatía puede dar lugar a un deterioro de la visión. Hay neoformación de los vasos sanguíneos en la superficie de la retina e del nervio óptico. Estos nuevos vasos sanguíneos, de gran fragilidad, pueden desgarrarse y sangrar dentro del humor vítreo. Si la sangre vuelve opaco el humor vítreo, que normalmente es transparente, se bloquea la luz que pasa a través de la lente hacia la retina y las imágenes presentan distorsión. Además, el tejido fibroso que se forma a partir de la masa de vasos sanguíneos rotos en el humor vítreo puede estirar y retraer la retina, desprendiéndola del fondo del ojo. Los vasos sanguíneos pueden también formarse en el iris y causar un tipo de glaucoma. Estas afecciones pueden dar lugar a una importante pérdida de la vista y hasta ceguera.

La retinopatía diabética proliferativa se caracteriza por la aparición de neovascularización en el disco óptico o en otras partes de la retina, hemorragias prerretinianas o vítreas, proliferación fibrosa y desprendimiento del vítreo.

- Los **neovasos** se producen debido a la isquemia; se originan en las zonas de no perfusión en los tramos venosos. Crecen en primer lugar en la retina pero acaban atravesando la membrana limitante interna y llegan a la hialoides posterior.
 - La gravedad de la neovascularización está determinada por el área cubierta por vasos nuevos en comparación con el diámetro del disco óptico. Los neovasos pueden ser planos o elevados, estos últimos responden menos al tratamiento.
 - La localización también es un factor importante, ya que los localizados en el disco óptico tienen más probabilidad de sangrado.

- La fibrosis asociada a la neovascularización también es un factor importante, ya que existe más riesgo de desprendimiento de la retina traccional.
- **Hemorragia vítrea o prerretiniana** : las primeras suelen tardar más en resolverse causada por el sangrado de vasos nuevos.
- **La proliferación fibrosa** aunque puede localizarse en cualquier parte de la retina, es más frecuente que se produzca sobre la papila y las arcadas vasculares formando un anillo fibroso; esta proliferación puede estar aislada o asociada a neovasos.

Cuando se contrae este tejido fibroso, da lugar a hemorragias vítreas (por tracción de los neovasos) o a desprendimiento de retina.

- **Desprendimiento del vítreo**: causado por contracción progresiva de las membranas fibrovasculares sobre grandes áreas de adhesión vitreoretinianas.

Indicaciones del tratamiento

Todos los ojos con características de alto riesgo deberían ser tratados y los que tienen factores de bajo riesgo pueden ser controlados.

Los signos clínicos de los ojos de alto riesgo son: ²⁸⁷

- ✓ Neovascularización en el disco ó neovascularización con un área de más de un tercio del disco
- ✓ Neoformación de vasos en el disco menos extensos, si se asocian con hemorragia vítrea o prerretiniana
- ✓ Neovascularización en cualquier localización con un área superior a medio disco si se asocia con hemorragia vitrea o prerretiniana.

Si no se cumple ninguno de los criterios, es preciso un seguimiento exhaustivo cada tres meses.

Seguimiento y Tratamiento

Es importante destacar los periodos de seguimiento en la retinopatía diabética.

A todos los diabéticos se les debe realizar un estudio de fondo de ojo anual. Cuando ya se ha establecido la enfermedad, en la retinopatía diabética leve o moderada se recomienda una revisión entre seis y doce meses. Al existir un edema macular está indicado cada seis meses.

En la retinopatía diabética severa y muy severa el intervalo entre cada revisión se recomienda que sea cada *tres meses*.

Cirugía con láser para fotocoagular los vasos sanguíneos.

El objetivo es inducir la involución de los nuevos vasos y prevenir la hemorragia vítrea recurrente

Si la retinopatía diabética se descubre pronto, la fotocoagulación mediante cirugía con láser puede detener el daño. Aun en etapas avanzadas de la enfermedad puede reducir la posibilidad de que el paciente sufra una pérdida grave de la vista.

Sin embargo, la fotocoagulación no puede usarse en todos los pacientes. Dependiendo de la localización y extensión de la retinopatía diabética y de si el humor vítreo está demasiado enturbado con sangre, se debe usar otro tratamiento.

Vitrectomía

El humor vítreo lleno de sangre se extrae del ojo y se reemplaza con una solución artificial transparente. Alrededor del 70% de los pacientes sometidos a vitrectomía notan una mejora en la vista.

Indicaciones de este tratamiento:

- Hemorragia vítrea persistente grave
- Desprendimiento de la retina traccional que afecta a la mácula
- Desprendimiento de la retina combinado traccional y regmatógeno
- Proliferación fibrovascular inevitablemente progresiva
- Rubeosis iridis asociada con hemorragia vítrea
- Hemorragia subhialoidea premacular , densa y persistente

Complicaciones de la retinopatía diabética proliferativa :

- Hemorragia vítrea.
- Desprendimiento de la retina traccional: está causada por contracción progresiva de las membranas fibrovasculares sobre grandes áreas de adhesión vitreorretiniana.
- La aparición de membranas opacas sobre la superficie posterior de la hialoides desprendida y extenderse desde las arcadas temporales superiores hasta las inferiores. En algunos casos las membranas pueden oscurecer la mácula y afectar posteriormente la agudeza visual o existir un orificio redondeado u oval en la membrana que recubre la mácula.
- El estadio de consunción se produce después de un periodo variable de tiempo. Se caracteriza por un aumento del componente fibroso y una

disminución del componente vascular de la proliferación fibro-vascular, de forma que los vasos sanguíneos dejan de estar perfundidos y no hay más proliferación.

- La rubeosis iridis es un hallazgo común en la retinopatía diabética proliferativa y puede dar lugar al desarrollo de glaucoma neovascular.

1.5.2. Retinopatía hipertensiva

Por el hecho de ser una enfermedad sistémica, la hipertensión arterial compromete órganos como el cerebro, el corazón, el riñón y también el ojo. La retinopatía hipertensiva es la principal manifestación ocular de la hipertensión arterial, pero no la única. El *Compromiso Conjuntival*, la *Coroidopatía Hipertensiva* y la *Neuropatía Hipertensiva* son otras manifestaciones oculares de la hipertensión arterial.

Por consiguiente, esta enfermedad puede ser un indicador de una lesión vascular en cualquier parte del cuerpo. En ocasiones, debido a una retinopatía avanzada, se desarrollan cambios visuales que pueden ser signo de una hipertensión no diagnosticada o mal controlada. A pesar de que es excepcional, su consecuencia puede ser la ceguera.

1.5.2.1. Fisiopatología

Las manifestaciones oculares de la hipertensión arterial son producidas por el daño que esta causa en los vasos arteriales conjuntivales, retinales, coroides y de la cabeza del nervio óptico. De estas, las que tienen más relevancia clínica son la *Retinopatía Hipertensiva*, la *Coroidopatía Hipertensiva* y la *Neuropatía Hipertensiva*.

Retinopatía Hipertensiva

La hipertensión arterial produce *Vasoconstricción*, *Extravasación* y *Arterioloesclerosis*. Ambas en forma simultánea, aún cuando la arterioloesclerosis es progresiva y lenta en producirse.

Vasoconstricción

Los vasos arteriales de la retina poseen la capacidad de autorregulación, la cual permite que en la eventualidad de un aumento de la presión arterial, las arteriolas retinales se contraigan manteniendo constante el flujo. Por esto en pacientes con hipertensión arterial crónica, uno de los hallazgos más tempranos es una disminución difusa del calibre arteriolar, perdiéndose la relación A-V normal de 2:3. La vasoconstricción también puede ser focal. Esta vasoconstricción se produce por espasmo vascular reversible. En los casos de vasoconstricción focal permanente, la causa podría ser edema de la pared del vaso o áreas localizadas de fibrosis.

Extravasación

Está causada por una permeabilidad vascular anómala, provocando así la aparición de hemorragias intrarretinianas en forma de llama, exudados duros y edema retiniano. La inflamación de la cabeza del nervio óptico es el dato clave de la fase maligna de la hipertensión. El depósito de exudados duros alrededor de la fóvea, en la capa de Henle, puede producir una “estrella macular”.

Arterioloesclerosis

Cuando se observa el fondo de ojo y se ven los vasos retinales, lo que en realidad estamos viendo es la columna de sangre en el interior del vaso. La pared arteriolar es, en condiciones normales, transparente. En la arterioloesclerosis se produce inicialmente un aumento del tejido muscular de la media y un aumento del tejido elástico de la intima, para luego ser

reemplazada por fibras colágenas, la media, y sufrir engrosamiento hialino, la intima. Esto ocasiona, en un primer momento, que el brillo arteriolar que produce la luz incidente del oftalmoscopio en la pared del vaso, pierda su aspecto normal (delgado y en la mitad de la columna de sangre), tornándose menos brillante, más ancho y más difuso. Este es el signo más temprano de arterioloesclerosis. En una segunda etapa, al aumentar la arterioloesclerosis, disminuye la visibilidad de la columna de sangre y el brillo arteriolar se torna café-rojizo. Es lo que los clínicos antiguos llamaban vasos en "Hilo de Cobre". En una tercera etapa, la pared del vaso pierde por completo su transparencia, perdiéndose la visibilidad de la columna de sangre y adquiriendo el vaso un aspecto blanquecino. Esto se denominaba vasos en "Hilo de Plata" (*figura 6*).

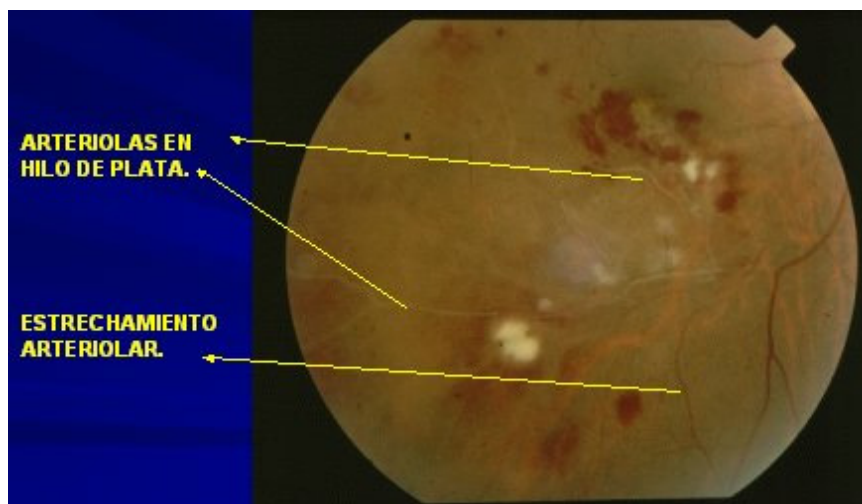


Figura 6. Esclerosis arteriolar: vasos en hilos de plata

Aunque clínicamente estos vasos parecieran estar sin flujo, angiofluoresceinografías han demostrado que frecuentemente existe perfusión. Con el paso del tiempo, en los puntos de cruce entre arteriolas y vénulas, se produce una disminución focal del diámetro venular o *signo de Gunn*. Esto se conoce como cruce A-V patológico (*figura 7*).

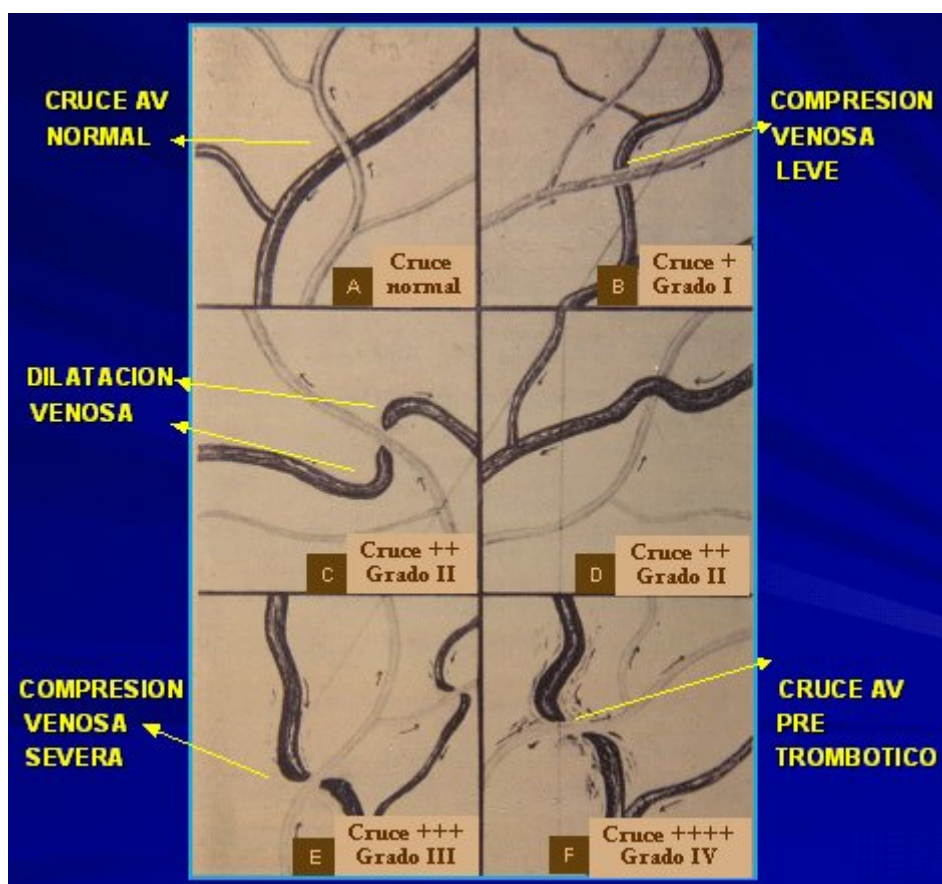


Figura 7. Cambios en los cruces arterio-venosos en la hipertensión arterial

En la figura 7 (A) se observa un cruce arteriovenoso normal, en el cual la arteria cruza sobre la vena y no hay cambios ni en la transparencia ni en el calibre del vaso. A medida que la arteria se hace esclerótica empieza a comprimir la vena, la que se hunde en el tejido retinal, de modo que se ve un espacio entre la pared de la arteriola y la vénula (B). Si la compresión aumenta, aparece cierto grado de dilatación de la vena, con desplazamiento de los cabos venosos (C, D, E); por último aparecen edema y hemorragia alrededor del cruce, lo que se denomina el cruce pretrombótico, porque a este nivel se ven las complicaciones más frecuentes de la esclerosis arteriolar, que son las obstrucciones venosas.

Para poder comprender la génesis de los cruces arteriovenosos patológicos, es necesario recordar que en los cruces, la adventicia arteriolar y venular son comunes, es decir, la misma adventicia que envuelve a la arteriola, es la que continúa envolviendo a la vénula en el punto del cruce. Esto determina que al producirse los cambios descritos en la pared arteriolar, la adventicia arteriolar arrastra a la venular produciendo un angostamiento de la vénula en el cruce (*figura 8*). Este angostamiento puede ser de magnitudes variables según lo avanzado de la arterioloesclerosis. Puede ir desde estrechamiento leve a una interrupción de la columna de sangre. En etapas avanzadas, se puede modificar el ángulo de cruce entre la arteriola y la vénula, acercándose a un ángulo de 90° en el cruce. Esto se conoce como *signo de Salus*.

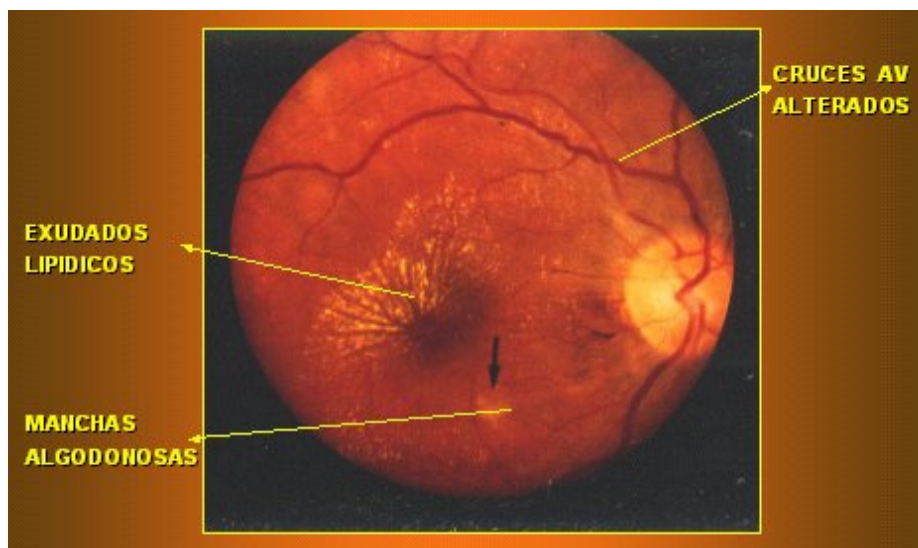


Figura 8. Retinopatía hipertensiva en HTA crónica

En la *Hipertensión Maligna* se produce necrosis fibrinoide de las arteriolas retinales, aún cuando la necrosis fibrinoide es más común en los vasos coroideos (*figura 9*), casos se puede apreciar una estrella macular, que es el aspecto en estrella que adquiere la mácula por la acumulación de macrófagos llenos de lípidos, dispuestos en forma radial, en la capa plexiforme externa de la retina.

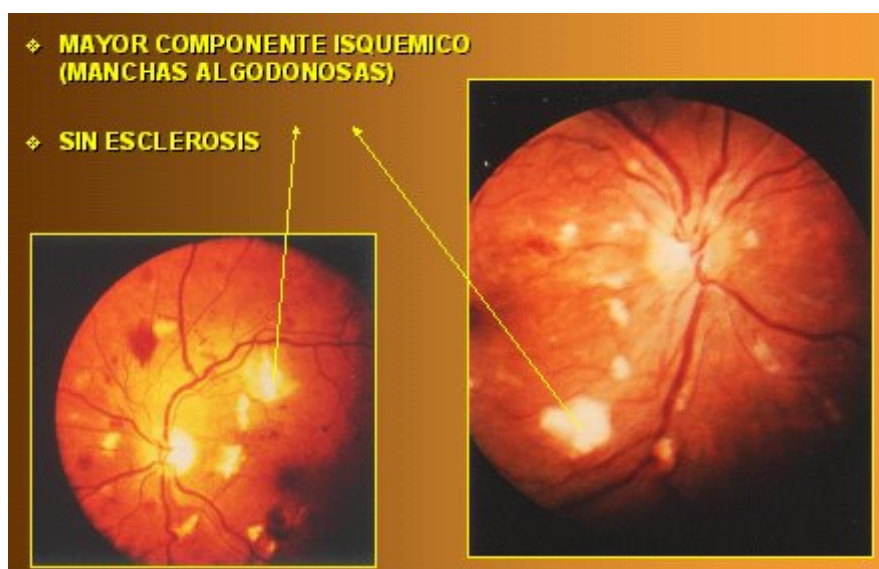


Figura 9. Retinopatía hipertensiva en hipertenso joven.

Coroidopatía Hipertensiva

La coroidopatía hipertensiva se presenta en jóvenes con hipertensión aguda, quienes generalmente presentan un compromiso multisistémico importante como, por ejemplo, el nefrópata agudo y la paciente con toxemia del embarazo. En el nefrópata agudo se suele asociar a retinopatía hipertensiva; en la toxemia del embarazo es raro que exista esa asociación. La hipertensión aguda, en forma de hipertensión maligna, acelerada, origina una falla del tono simpático de la coroides, cuyos mecanismos reguladores son mucho menos eficientes que los de la retina. En la hipertensión arterial la coroides sufre fenómenos de isquemia, observándose lóbulos coroides sin perfusión debido a necrosis fibrinoide de los vasos. Estas zonas de ausencia de perfusión coroidea producen focos de necrosis isquémica en el epitelio pigmentario retinal suprayacente, que se denominan manchas de Elschnig. La isquemia coroidea también es responsable de desprendimientos de retina serosos por producir isquemia en las capas externas de la retina. Las manchas de Elschnig, en su etapa aguda, se aprecian como manchas amarillentas redondeadas en el epitelio pigmentario retinal. Posteriormente, en su etapa crónica, se aprecian

como lesiones redondeadas hiperpigmentadas en su centro y con un halo de hipopigmentación en su periferia.

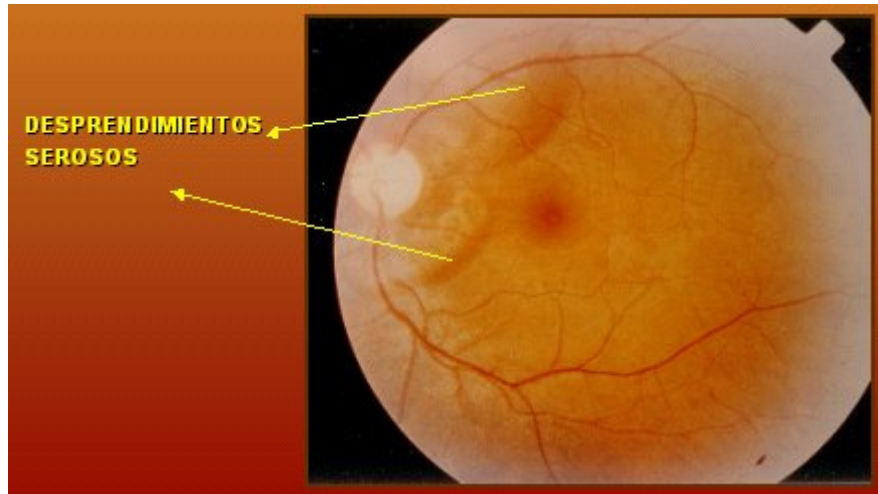


Figura 10. Coroidopatía hipertensiva

Neuropatía Hipertensiva

En la hipertensión maligna además de la mácula, se compromete el nervio óptico con la aparición de edema de papila y hemorragias en llama peripapilares. Entre las causas estarían la isquemia y la encefalopatía hipertensiva. En algunos estos casos se puede apreciar una estrella macular.

Cuadro Clínico

La retinopatía hipertensiva se puede dividir en *Aguda* y *Crónica*.

Retinopatía Hipertensiva Aguda : se observa principalmente en pacientes con preeclampsia o eclampsia, pero también es causada por feocromocitoma o hipertensión maligna. Se caracteriza por disminución de la agudeza visual, la que puede ser desde visión borrosa (lo más frecuente) hasta la ceguera. Característicamente esta disminución de agudeza visual es transitoria y se normaliza al restablecerse los valores normales de presión arterial. El aspecto

más característico del fondo de ojo es una vasoconstricción generalizada. En casos más graves se pueden apreciar hemorragias retinianas, manchas algodonosas, estrella macular, manchas de Elschnig y edema de papila. Con mucha menor frecuencia se aprecian desprendimientos de retina serosos.

Retinopatía Hipertensiva Crónica: se observa en pacientes con hipertensión de larga evolución y, a diferencia de aquellos que padecen la forma aguda, no presentan disminución de la agudeza visual. Puede, sin embargo, comprometerse la agudeza visual por mecanismos indirectos, como veremos más adelante. Los hallazgos más característicos en el fondo de ojo son: vasoconstricción difusa, aumento del brillo arteriolar, cruces AV patológicos, microaneurismas y macroaneurismas. En casos más graves pueden apreciarse: manchas Algodonosas, Edema de Retina, Hemorragias Retinales, Estrella Macular, Manchas de Elschnig y Edema de Papila.

Como podemos ver, en las manifestaciones clínicas de casos severos se aprecian signos de coroidopatía hipertensiva y neuropatía hipertensiva, además de los de la retinopatía hipertensiva.

La hipertensión arterial crónica aumenta el riesgo de padecer *oclusión de rama de vena retinal, oclusión de la vena central de la retina y oclusión de rama de arteria retinal*. La oclusión de rama de vena retinal puede producir disminución de la agudeza visual por compromiso de la mácula por edema, por isquemia, por hemorragias retinales o por la formación de una membrana epiretinal. Además puede comprometer la agudeza visual por hemorragia vítrea secundaria a neovascularización y por desprendimiento de retina traccional o regmatógeno. tanto la oclusión de la vena central de la retina como la oclusión de rama de arteria retinal pueden comprometer también la agudeza visual.

Clasificación

Han sido muchas las propuestas de clasificación de la retinopatía hipertensiva desde que en 1939 Keith, Warner y Baker establecieron un primer intento de graduación de las lesiones del fondo de ojo.

Cada una con sus ventajas y limitaciones .

La **clasificación de Keith, Wagener y Barker** ²⁹¹ establece 4 grupos de retinopatía basándose en la correlación entre los hallazgos clínicos y la supervivencia (*tabla12*). Las limitaciones de esta clasificación analizadas por Hayreh ²⁹² son las siguientes:

- Los grados III y IV no son estadios progresivos de los grados I y II.
- No distingue adecuadamente el componente hipertensivo y arterioesclerótico de los cambios vasculares ²⁹² y pueden incluirse dentro de estos grados cambios debidos a la arteriosclerosis arteriolar por la edad. ²⁹³
- Algunos pacientes presentan alteraciones no clasificables en ninguno de los grupos y, por otro lado, otros pueden clasificarse simultáneamente en más de una categoría. La clasificación está enfocada al pronóstico de la enfermedad

Grupo I	Mínima vasoconstricción arteriolar retinal con algo de tortuosidad en pacientes con hipertensión moderada.
Grupo II	Las anomalías retinales incluyen a aquellas del grupo I, con estrechamiento focal más evidente y angostamiento venoso en los cruces AV, en pacientes sin o con mínimo compromiso sistémico.
Grupo III	Las anomalías incluyen aquellas de los grupos I y II y también hemorragias, exudados, manchas algodonosas y constricción arteriolar focal. Muchos de estos pacientes presentan compromiso cardíaco, cerebral o renal
Grupo IV	Incluye a las anomalías de los grupos anteriores y usualmente son más severas. Existe además edema de papila, y algunos pacientes presentan manchas de Elchnig. El compromiso cardíaco, cerebral y renal es más severo.

Tabla 12. Clasificación de Keith, Wagener y Barker

Clasificación de la Sociedad Americana de Oftalmología (1947) ²⁹⁴

Clasifica la retinopatía según los tipos de hipertensión:

- ❖ Retinopatía de la hipertensión aguda o retinopatía angioplástica
- ❖ Retinopatía de la hipertensión crónica.
- ❖ Hipertensión terminal maligna.
- ❖ Hipertensión aguda en glomerulonefritis.
- ❖ Hipertensión progresiva crónica en glomerulonefritis.
- ❖ Hipertensión maligna terminal en glomerulonefritis.

Esta clasificación tiene la desventaja de ser de uso clínico muy limitado, utiliza una graduación del estrechamiento arteriolar poco práctico y depende del denominado *espasmo arteriolar* para su graduación, que carece de base científica y, por otro lado, resulta de manejo complicado²⁹³

Clasificación de Scheie (1953)

Clasifica las manifestaciones clínicas de la hipertensión en cuatro grados (*tabla 13*). Esta clasificación tiene el inconveniente de asumir que la esclerosis se debe exclusivamente a la hipertensión e ignora el proceso de envejecimiento. Por otro lado, está basada en criterios subjetivos y carece de datos pronósticos; es de escasa utilidad clínica.²⁹³

Grado I Aumento de reflejo luminoso arteriolar con compresión arteriovenosa mínima.
Grado II Aumento de los signos y desvío de las venas en los cruces arteriovenosos.
Grado III Arteriolas en hilo de cobre y marcada compresión arteriovenosa.
Grado IV Arteriolas en hilo de plata y cambios importantes en los cruces arteriovenosos

Tabla 12. Clasificación de Scheie

Clasificación de Leishman (1957)

Establece 7 subgrupos de cambios hipertensivos. Es complicada y confusa²⁹⁵,

Clasificación de Cogan

Establece 4 grados (grado I a IV) basados exclusivamente en el estrechamiento arteriolar.

Clasificación de Tso y Jampol

Divide la retinopatía hipertensiva en distintas fases.

- Fase vasoconstrictiva
- Fase exudativa
- Fase esclerótica
- Complicaciones de la fase esclerótica (macroaneurismas, microaneurismas, oclusión de la arteria o de la vena central de la retina y membrana epirretiniana)

Al igual que otras clasificaciones se fundamenta en la vasoconstricción arteriolar. Por otro lado, pueden combinarse varias fases en un mismo individuo y no definirse como entidades diferentes.

Propuesta descriptiva (no-clasificatoria) de Hayre (1989)

Se opone a cualquier intento clasificatorio y propone que se haga en cada caso una descripción detallada de las lesiones de cada paciente, debido a que la hipertensión maligna aparece *de novo* en una minoría de casos y generalmente está precedida de hipertensión benigna.

Por tanto, la retinopatía puede representar una mezcla de hallazgos de los dos tipos de retinopatía.²⁹⁶

El inconveniente que tiene esta opción es que dada la evolución continua de estas lesiones la descripción exhaustiva de las mismas es excesivamente laboriosa para el seguimiento de estos pacientes y no aporta una escala de graduación para poder establecer criterios de cambio o mejoría.

Clasificación de Dodson y cols. (1996) ²⁹⁵

Establece dos grandes grupos o categorías que incluyen factores pronósticos (*Tabla 13*)

Esta clasificación no separa entre la afectación hipertensiva y la debida a otros factores.

GRADO	CAMBIOS RETINIANOS	CATEGORIA HIPERTENSIVA	PRONÓSTICO
A	Estrechamiento arteriolar generalizado Constricción focal No signo de cruce	HTA establecida	Pueden depender de la magnitud de la HTA pero la edad y otros factores de riesgo vascular son igualmente importantes.
B	Hemorragias, exudados duros, manchas algodonosas +/- edema del disco óptico	HTA maligna	La mayoría de los casos sin tratamiento muere en dos años. La supervivencia media en tratados es de 12 años

Tabla 13. Clasificación de Dodson y cols.

Clasificación de Sánchez Salorio.²⁹⁷

Esta clasificación (*tabla 14*) tiene la ventaja de identificar tanto el efecto de la arteroesclerosis secundaria al proceso de envejecimiento como los cambios secundarios a la hipertensión, así como el efecto de la hipertensión aguda y crónica sobre un árbol vascular más o menos protegido por cambios escleróticos previos.

Tabla 14. Clasificación de Sánchez-Salorio

Cambios seniles. Esclerosis		
Síndrome vascular esclero-involutivo	Paciente senil. Elevación de la tensión sistólica por arteriosclerosis	Rectificación del trayecto de arteriolas. Ligera estrechez Ramificaciones e ángulo recto Pérdida de brillo de la estría sanguínea grasa
Retinopatía hipertensiva		
Síndrome vascular esclero- Hipertensivo	Edad adulta-senil + HTA benigna	Arterias en hilo de cobre y plata Signo de cruce. Parénquima retiniano normal.
Retinopatía esclero- HTA	HTA mantenida	Hemorragias, exudados duros Papiledema: retinopatía esclero-hipertensiva malignizada
Síndrome vascular hipertono- hipertensivo	Jóvenes. Elevación intensa y rápida de la presión diastólica con un aumento concordante de la sistólica	Aparente estenosis arteriolar. Dilatación y tortuosidad ven. Signo de Guist. Las arterias parecen no alcanzar la mácula, mientras que se próximas a ellas las venas, dilatadas y tortuosas. Parénquima indemne
Retinopatía hipertono-HTA	Elevación de la tensión arterial diastólica muy intensa o brusca	Hemorragias dispersas y edema difuso. Exudados duros. Estrella macular. Exudados algodonosos Signo de cruce Papiledema. Retinopatía hipertono-hipertensiva malignizada

Tratamiento

La prevención de la retinopatía empieza por un diagnóstico y un tratamiento precoces de las enfermedades que la provocan. El control adecuado de la presión arterial es decisivo para todo hipertenso.

Tiene más urgencia el tratamiento de la hipertensión arterial en la retinopatía hipertensiva aguda que en la crónica, pero en ambas es igual de importante.

1.5.3. RETINOPATÍA Y PATOLOGÍA MICROVASCULAR CEREBRAL.

Las anormalidades en la microvasculatura retiniana como los microaneurismas o los cruces arteriovenosos reflejan el daño producido por la hipertensión, por ello se han sugerido como marcadores de enfermedad cerebrovascular ya que las arteriolas cerebrales y retinianas tienen una anatomía y fisiología comunes^{298,299,300}. Se ha demostrado una relación entre la presencia de estrechamientos arteriales retinianos y elevaciones de la tensión arterial, incluso moderadas, así como antecedentes de cifras tensionales previas elevadas. El hecho de que la hipertensión se relacione con una mayor incidencia de retinopatía, sugiere que un control farmacológico adecuado de la tensión arterial podría disminuir la incidencia de lesiones de la microvasculatura retiniana.³⁰¹

La severidad y la duración de la hipertensión arterial se correlaciona de forma positiva con la presencia de ictus lacunar, tanto sintomáticos como asintomáticos, detectados mediante técnicas de neuroimagen^{302,303,304} y el factor que contribuye de manera más fuerte para padecer un ictus lacunar es el grado de retinopatía hipertensiva. De hecho, las anormalidades en la microvasculatura retiniana son un indicador para una prevención agresiva, como el control estricto de la tensión arterial, el abandono del hábito tabáquico, la reducción del índice de masa corporal así como una dieta baja en grasas.

Dadas las relaciones descritas la retinografía podría ser utilizada para identificar a pacientes con factores de riesgo para padecer un ictus isquémico. De hecho la información que esta aporta puede ser cualitativamente diferente de las que se obtiene con las medidas de la presión arterial, porque la presencia de anormalidades retinianas sugieren daño microvascular. También se correlacionaban con varios marcadores de inflamación y disfunción endotelial.³⁰⁵

Se han realizado varios estudios que han intentado demostrar dicha asociación. Los primeros han utilizado el oftalmoscopio, técnica subjetiva y poco fiable para detectar lesiones retinianas.^{306,307,308}

Estudios posteriores³⁰⁶ ya utilizaron estudio retinográfico y observaron después de un seguimiento de 3-5 años en 110 participantes que habían tenido ictus isquémico, y después de realizar un ajuste por edad, sexo, raza, hipertensión arterial, diabetes y otros factores de riesgo para ictus isquémico, asociación entre las anormalidades de la vasculatura retiniana como microaneurismas, exudados blandos, cruces arterio-venosos, hemorragias con la presencia de ictus isquémico. Estos hallagos apoyan la idea, previamente descrita de que la retinografía podría ser útil para la estratificar el riesgo cerebrovascular en poblaciones adecuadas.

La elevada incidencia de ictus y síntomas y signos indicadores de patología isquémica cerebral justifica la realización de estudio retinográfico. Se ha sugerido que dicho procedimiento debería ser llevado a cabo en todos los pacientes diabéticos o hipertensos de 50 años ó más, ya que los pacientes en los cuales se identifican factores de riesgo para ictus isquémico se podría plantear un manejo terapéutico precoz.³⁰⁹

Además de objetivarse relación entre las alteraciones de la vasculatura retiniana e ictus isquémico, también se ha observado mayor frecuencia de leucoaraiosis en personas que tenían microangiopatía y que la incidencia de

ictus isquémico era mayor en personas con lesiones de la sustancia blanca. Las personas con ambas lesiones, retinopatía y lesiones de la sustancia blanca tenían una incidencia significativamente más elevada de presentar un ictus isquémico.³¹⁰

En enfermedades que cursan con ictus isquémico y demencia subcortical como la arteriopatía cerebral autosómica dominante, CADASIL, con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, una angiopatía no aterosclerótica, también se ha estudiado el calibre y flujo sanguíneo de los vasos retinianos mediante exploración con flujometría láser. En un estudio transversal se observó que el flujo sanguíneo en los capilares retinianos estaba moderadamente reducido en los pacientes con CADASIL, aunque no parecía ser por causa isquémica.³¹¹

2. Justificación

2. JUSTIFICACIÓN

La contribución de la patología microvascular a la patología isquémica cerebral es desconocida, siendo importante el conocimiento de su implicación para adoptar estrategias preventivas y terapéuticas.³¹¹

El principal factor de riesgo no modificable para la patología isquémica es la hipertensión arterial, la cual se refleja en la microvasculatura retiniana como estrechamientos arteriulares. Se ha demostrado²⁹⁹ una relación entre la presencia de estrechamientos arteriales retinianos y elevaciones de la tensión arterial incluso moderadas, así como antecedentes de cifras tensionales previas. Si los estrechamientos y los cruces arterio-venosos, son indicadores del daño producido por la hipertensión arterial, y que esta más es el mayor factor contribuyente para padecer un ictus lacunar, un estudio oftalmológico adecuado podría ser útil para predecir el desarrollo de enfermedad cerebrovascular.

A pesar de las extensas investigaciones. la contribución de la patología microvascular en la patogénesis del ictus isquémico no está clara.^{312,313} Las arteriolas retinianas al tener una anatomía, fisiología y embriología similar a las arteriolas cerebrales^{298,314} ofrecen una oportunidad única, para investigar la contriución de la microcirculación en las enferemedades cerebrovasculares.

Se ha utilizado la retinografía como método no invasivo, demostrándose que las anormalidades de la microvasculatura retiniana se asocian de forma independiente, además de a la hipertensión arterial, a la presencia de ictus isquémico.³⁰⁷ Cuando coexisten la hipertensión arterial y la diabetes mellitus el riesgo se incrementa.

Además de su asociación con los infartos lacunares, se ha investigado sobre la relación entre las alteraciones microangiopáticas retinianas y la leucoaraiosis.

Con el incremento de la utilización de la resonancia magnética cerebral se han objetivado cambios en la sustancia blanca en gente de edad avanzada.²³² Estas lesiones son encontradas entre un 27 y un 87% de las personas mayores de 65 años.³¹⁵

A pesar de los recientes avances e investigaciones su patogénesis y significado clínico aún está por aclarar.¹⁷² La hipótesis más aceptada es el origen vascular, por patología isquémica de la microvasculatura cerebral,¹⁴⁷ objetivado tanto mediante estudios histopatológicos^{145,146} como clínicos.^{316,317,318}

Dado el origen isquémico de las lesiones de la sustancia blanca, reflejando así, patología de la microvasculatura cerebral, se ha utilizado la retinografía para valorar alteraciones vasculares que reflejarían cambios en la microvasculatura cerebral, observándose que personas asintomáticas con lesiones de la sustancia blanca tenían un riesgo incrementado de presentar ictus isquémico, independientemente de otros factores de riesgo vascular, y que este se incrementa sustancialmente con la presencia de retinopatía.³¹⁹

Además la patología microvascular, reflejada en las pruebas de neuroimagen como leucoaraiosis, podría contribuir al deterioro cognitivo de origen vascular^{320,321} y modificar el riesgo y el curso de la enfermedad de Alzheimer.^{322,323,324,325} En apoyo a esta hipótesis se han descrito asociaciones entre deterioro cognitivo y factores de riesgo microvascular como la hipertensión,^{326,327} la diabetes mellitus,³²⁸ o el hábito tabáquico.³²⁹

Estudios neuropatológicos han demostrado alteraciones en la microvasculatura cerebral como tortuosidad y estrechamientos arteriulares entre los cambios degenerativos característicos asociados con demencia.^{330,331} A pesar de ello existen pocos datos clínicos disponibles para sustentar esta asociación entre enfermedad microvascular y deterioro cognitivo, en parte debido a la dificultad para la evaluación de la patología microvascular.³³² En este sentido, las

arteriolas retinianas proporcionan una oportunidad única para el estudio de la microvascular cerebral ³³³, Se observó que las personas con algún tipo de retinopatía como microaneurismas, hemorragias retinianas y exudados blandos tenían un riesgo incrementado de entre 1.4 a 4.1 veces más de padecer deterioro cognitivo, que las personas sin esas lesiones.

Algunos estudios histopatológicos muestran que la enfermedad de Alzheimer se asocia con numerosos cambios estructurales y alteraciones fisiológicas de la microvasculatura cerebral como estrechamientos arteriulares,³³⁰ tortuosidades arteriulares,³³¹ microaneurismas capilares,³³⁴ disfunción celular endotelial ³³⁰ y rotura de la barrera hematoenceálica.³³⁵

Una teoría es que esas alteraciones anatómicas den lugar a una alteración de los patrones del flujo microvascular con deterioro en el aporte de nutrientes neuronal, astrocitosis reactiva y finalmente formación de placas y ovillos neurofibrilares, característico de este tipo de demencia degenerativa.³²⁴

Sin embargo en vivo, es difícil determinar y cuantificar el flujo de la microvasculatura cerebral, proporcionando la retinografía un instrumento no invasivo que puede proporcionar gran información sobre los procesos fisiopatológicos que ocurren en la microcirculación de personas con deterioro cognitivo.

Desde una perspectiva clínica, estos hechos proporcionan evidencia de que el deterioro cognitivo podría tener un componente vascular, pudiendo instaurar tratamiento y estrategias preventivas en estadios iniciales.³³⁶

Como resultado de todo esto, hemos planteado, que el estudio de la vasculatura retiniana, podría ser utilizado como una prueba diagnóstica no cruenta para estudiar las alteraciones de la patología cerebral vascular, así como si las personas con alteraciones de la microvasculatura retiniana tienen más prevalencia de deterioro cognitivo.

3. Objetivos

3. OBJETIVOS:

El **objetivo principal** de este estudio es demostrar que la presencia de alteraciones vasculares en la retina se asocia con la presencia de leucoaraiosis, deterioro cognitivo de origen vascular e ictus.

Como **objetivos secundarios** nos planteamos conocer la incidencia de leucoaraiosis, así como su valor pronóstico en el desarrollo de deterioro cognitivo de origen vascular.

4. Hipótesis

4. HIPÓTESIS:

Ya que las arteriolas retinianas y cerebrales tienen un origen embriológico, características anatómicas y fisiológicas comunes, el estudio de la vasculatura retiniana, podría ser utilizado como una prueba diagnóstica no cruenta para estudiar las alteraciones de la patología cerebral vascular.

La hipótesis se basa en los resultados obtenidos previamente que demostraron:

- Las lesiones de la microvasculatura retiniana son mas frecuentes en personas con hipertensión arterial y diabetes mellitus.
- La presencia de leucoaraiosis incrementa el riesgo de desarrollar un ictus.
- Las personas con alteraciones de la microvasculatura retiniana tienen más prevalencia de deterioro cognitivo.

5. Material y Métodos

5. . MATERIAL Y MÉTODOS:

Para analizar la relación entre alteraciones de la microvasculatura retiniana y la patología cerebrovascular analizamos una serie de 210 pacientes recogidos en el área sanitaria del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela donde se incluyen 158 pacientes casos con deterioro cognitivo, leucoaraiosis y con patología de la microvasculatura cerebral y 52 controles.

Los dos grupos se incluyeron en una base de datos común , y cumplían las siguientes características:

- ✓ Se recogieron un gran número de variables comunes, incluyendo escalas neurológicas y funcionales.
- ✓ Todos los datos fueron recogidos por los mismos investigadores, utilizando en todos los casos el mismo método.

5.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se seleccionaron los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión.

5.1.1. Criterios de inclusión:

1. Pacientes con deterioro cognitivo de probable origen vascular de grado leve- moderado.
2. Pacientes con leucoaraiosis.
3. Pacientes con ictus isquémico de más de tres meses de evolución y situación funcional de independencia (Rankin<3).

5.1.2. Criterios de exclusión:

1. Pacientes que no puedan ser evaluados para estudio neurosonológico, resonancia magnética encefálica y fondo de ojo.
2. Enfermedades sistémicas graves
3. Demencia o enfermedades psiquiátricas.
4. Pacientes cuya supervivencia sea estimada en menos de un año.

5.2. DESCRIPCIÓN DE PARÁMETROS ANALIZADOS Y TÉCNICAS:

Se recogieron una serie de variables, entre las que se incluyen:

5.2.1. Variables clínicas

- ***Edad y Sexo***
- ***Situación funcional***

Para evaluar la situación funcional de los pacientes se empleó la Escala de Rankin modificada, la cual valora la discapacidad en diferentes grados, con una puntuación comprendida entre 0 y 6 puntos

ESCALA DE RANKIN MODIFICADA	
0	Asintomático
1	Incapacidad no significativa pese a la existencia de síntomas: capaz de realizar su trabajo y actividad habituales.
2	Incapacidad lgera: incapaz de realizar todas sus actividades habituales previas, capaz de realizar sus necesidades personales sin ayuda
3	Incapacidad moderada: requiere alguna ayuda, capaz de caminar sin ayuda
4	Incapacidad moderadamente severa: incapaz de caminar sin ayuda, incapacidad de atender sus necesidades sin ayuda
5	Incapacidad severa: limitado a cama, incontinencia, requiere cuidados de enfermería y atención constante
6	Muerte

Tabla 15. Escala de Rankin modificada

- **Hipertensión arterial:** se estableció la definición de hipertensión arterial de acuerdo con el informe JNC.³³⁷ Cifras de presión arterial sistólica superiores a 140 mm Hg ó diastólica superior a 90 mm Hg. Se consideró que el paciente tenía antecedentes de hipertensión arterial cuando había un diagnóstico previo de hipertensión arterial, existían evidencias de dos ó más determinaciones previas con cifras de presión arterial sistólica por encima de 140 mm Hg o diastólica por encima de 90 mm Hg y cuando se objetivaba retinopatía hipertensiva.
- **Diabetes mellitus:** se establecieron los valores según la ADA (Asociación Americana de Diabetes).
 - Glucemia plasmática casual igual o mayor de 200 mg/dl con sintomatología cardinal

- Glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl,
- Glucemia plasmática mayor o igual a 200 mg /dl a las dos horas de sobrecarga oral con 75 gr de glucosa (en los dos últimos casos son necesarias dos determinaciones).
- **Dislipemia:** se establecieron los criterios en función de los niveles establecidos por el NCPE (The National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults)³³⁸

Colesterol total:

- <200 mg/dl: deseable
- 200- 239 mg/dl: límite alto
- >240 mg/dl: alto

Colesterol LDL:

- <100 mg/dl: óptimo
- 100-129 mg/dl: normal, ligeramente elevado
- 130-159 mg /dl: límite alto.
- 160- 189 mg/dl: alto
- >190 mg/dl: muy alto

Colesterol HDL:

- <40 mg/dl: bajo
- >60 mg/dl: alto

- **Cardiopatía:** se ha incluido cardiopatía isquémica, valvulopatías y arritmias.

- ***Antecedentes de ictus isquémico***
- ***Consumo de alcohol***
- ***Hábito tabáquico.***
- ***Tratamiento antihipertensivo***
- ***Tratamiento antidiabético: se subclasifico en tres grupos:***
 - Tratamiento dietético
 - Antidiabéticos orales
 - Insulina
- ***Tratamiento hipolipemiante.***
- ***Tratamiento anticoagulante***
- ***Tratamiento neuroprotector*** (citicolina)

5.2.2. Estudio neurosonológico

Fue realizado en el laboratorio de Neurosonología de la Unidad de Ictus.

En el doppler carotideo se valoró la ateromatosis carotídea con medición del índice íntima-media en ambas carótidas internas.

En función de la ateromatosis carotídea ,se establecieron dos subgrupos:

- ✓ Sin estenosis
- ✓ Estenosis <50%

En el doppler transcraneal se realizó la medición de las velocidades sanguíneas (cm/seg) así como de los índices de pulsatilidad de las arterias cerebral anterior, media y posterior.

5.2.3. Estudio de neuroimagen

En todos los casos fue realizada en el Servicio de Radiología una resonancia magnética encefálica, secuencias T₁, T₂ y flair y evaluada siempre por el mismo observador.

En esta evaluación se registran los siguientes parámetros:

- Infarto territorial: se subdivide en función de la localización en:
 - Ausencia de infarto
 - Infarto de la arteria cerebral anterior
 - Infarto de la arteria cerebral media
 - Infarto de territorio posterior
 - Infarto en dos o más territorios
- Infarto lacunar : en función del número se subclasifican en :
 - Ausencia de infarto
 - Un solo infarto
 - Varios ipsilaterales
 - Varios bilaterales
 - Multiinfarto cerebral
- Atrofia : en función de la extensión y localización se subdividió en:

- No atrofia
- Difusa
- Localizada
- Subcortical
- Leucoaraisis: *clasificación según la escala Fazekas²⁵⁹ modificada*
 - *Grado I:* lesiones limitadas a las astas ventriculares frontales o/y occipitales.
 - *Grado II:* bandas bordeando a los ventrículos laterales.
 - *Grado IIIa:* lesiones en la sustancia blanca periventricular y/o subcortical dispersas.
 - *Grado IIIb:* lesiones en la sustancia blanca y/o subcortical confluentes.
 - *Grado IIIc:* lesiones en la sustancia blanca y/o subcortical homogéneas.

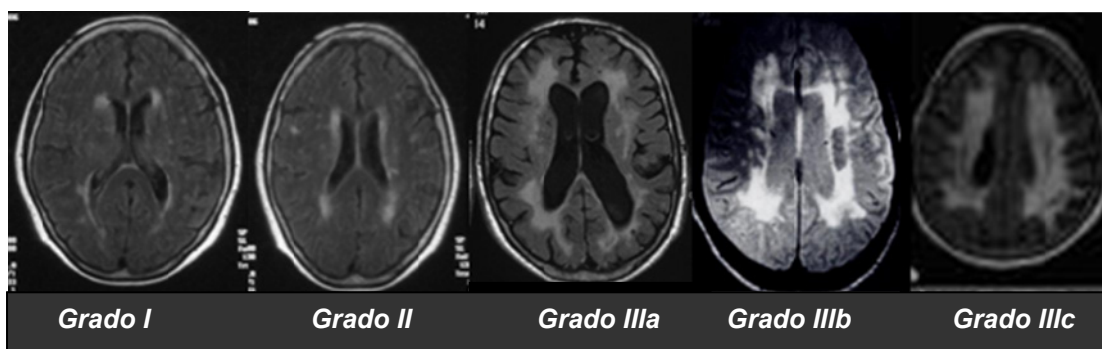


Imagen 2 . Distintos grados de de leucoaraisis .

5.2.4. Evaluación de deterioro cognitivo: realizado en el Servicio de Neurología, se incluyeron los siguientes tests:

a. Mini-mental test de Folstein: basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979). (tabla 16)

El Mini-Mental test (MMSE) está ampliamente reconocido como eficaz en la valoración de los diferentes estadios de demencia . Tiene el inconveniente reconocido de la influencia del nivel educacional en su puntuación. Por ello debe ajustarse a la escolarización de los individuos a estudiar.

No obstante es un test rápido de realizar, que incluye once preguntas y que se concentra sólo en los aspectos cognitivos de las funciones mentales. Discierne correctamente los pacientes con alteraciones cognitivas de los que no las tienen. Proporciona una cuantificación fácil, se puede repetir en el transcurso de una enfermedad y no requiere mucha práctica para su utilización. El MMSE (mimnimental test) de Folstein es por lo tanto ideal para la medición inicial y seriada de la función mental y puede demostrar el empeoramiento o mejoría del proceso cognitivo en el tiempo y con el tratamiento.³³⁹

Blesa et al ³⁴⁰ hicieron una validación del MMSE haciendo unas correcciones en base a las variables demográficas que incluían edad, educación y sexo, viendo que este último factor no ejerce influencias. La edad sí influía debiéndose incrementar los resultados un punto para sujetos de 76 o más años y disminuirlo en un punto para aquellos de 50 años o menos. En cuanto a la escolarización se demuestra que una educación entre 9 y 17 años no influencia mientras que en los que tienen una educación superior a 17 años debe restarse un punto y añadirlo a los que tiene 8 años o menos de escolarización.

De este modo se procede a una adaptación del MMS respetando el diseño original de Folstein. Este método permite asimismo contrastar la influencia

delos ajustes en la edad y educación en cuanto a sensibilidad y especificidad del punto de corte de la población general.

Al realizar el minimental, tanto a los pacientes como a los controles hemos adaptado la puntuación a los años de escolaridad, en función de estos criterios (tabla 17).

-ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)
<p>¿En qué año estamos? 0-1</p> <p>¿En qué estación? 0-1</p> <p>¿En qué día (fecha)? 0-1</p> <p>¿En qué mes? 0-1</p> <p>¿En qué día de la semana? 0-1</p>
-ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)
<p>¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1</p> <p>¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1</p> <p>¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1</p> <p>¿En qué provincia estamos? 0-1</p> <p>¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1</p>
-Nº de repeticiones necesariasFIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)
<p>Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación.</p>
-ATENCIÓN-CÁLCULO (Máx.5)
<p>Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?.</p> <p>Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés.</p>
-RECUERDO diferido (Máx.3)
<p>Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente.</p> <p>Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1</p> <p>(Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)</p>
-LENGUAJE (Máx.9)
<p>DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1</p> <p>REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1</p> <p>ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo".</p> <p>Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1</p> <p>LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1</p> <p>ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1</p> <p>COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1</p>
<p>Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal. 24 ó menos: sospecha patológica.</p> <p>12-24: deterioro cognitivo. 9-12: demencia. Puntuación máxima 30 puntos.</p>

Tabla 16. Test Minimental

		Edad		
		50 ó menos	51-75	> 75
Escolarización (años)	8 ó menos	0	+1	+2
	9-17	-1	0	+1
	> 17	-2	-1	0

Tabla 17. Escala de Blesa ³⁴¹

-Escala de Lawton y Brody: actividades diarias instrumentales.

La demencia vascular está asociada a una disfunción cognitiva y neurológica y es el origen de discapacidad temprana entre los pacientes que la padecen. Los déficits instrumentales en las actividades de la vida diaria contribuyen significativamente a dicha discapacidad, por lo que hemos decidido valorarlos mediante la escala de Lawton y Brody .³⁴²

Este cuestionario consta de ocho questiones que valoran la capacidad e independencia para la realización de actividades de la vida diaria. Cada question fue valorada utilizando los procedimientos utilizados en estudios previos.^{343,344}

Una puntuación de 0 puntos es máxima dependencia y de independencia total 8 puntos en las mujeres y 5 puntos en los hombres. Debido a que la escala es más útil en mujeres, ya que muchos hombres no realizan alguna de las actividades que se evalúa, para equiparar la escala y ser válida para los dos sexos, hemos excluido el tercer, cuarto y quinto ítems,. Utilizamos, por tanto, una escala de Lawton y Brodie modificada, válida tanto para hombres como mujeres.

Es importante señalar que la información en cada caso ha sido obtenida de un acompañante fidedigno

Capacidad para usar el teléfono:

- Utiliza el teléfono por iniciativa propia: 1
- Es capaz de marcar bien algunos números familiares: 1
- Es capaz de contestar al teléfono, pero no de marcar: 1
- No es capaz de usar el teléfono: 0

Hacer compras:

- Realiza todas las compras necesarias independientemente: 1
- Realiza independientemente pequeñas compras: 0
- Necesita ir acompañado para hacer cualquier compra: 0
- Totalmente incapaz de comprar: 0

Preparación de la comida:

- Organiza, prepara y sirve las comidas por sí solo adecuadamente: 1
- Prepara adecuadamente las comidas si se le proporcionan los ingredientes: 0
- Prepara, calienta y sirve las comidas, pero no sigue una dieta adecuada: 0

- Necesita que le preparen y sirvan las comidas: 0

Cuidado de la casa:

- Mantiene la casa solo o con ayuda ocasional (para trabajos pesados): 1
- Realiza tareas ligeras, como lavar los platos o hacer las camas: 1
- Realiza tareas ligeras, pero no puede mantener un adecuado nivel de limpieza: 1
- Necesita ayuda en todas las labores de la casa: 1
- No participa en ninguna labor de la casa: 0

Lavado de la ropa:

- Lava por sí solo toda su ropa: 1
- Lava por sí solo pequeñas prendas: 1
- Todo el lavado de ropa debe ser realizado por otro: 0

Uso de medios de transporte:

- Viaja solo en transporte público o conduce su propio coche: 1
- Es capaz de coger un taxi pero no usa otro medio de transporte: 1
- Viaja en transporte público cuando va acompañado por otra persona: 1
- Solo utiliza el taxi o el automóvil con ayuda de otros: 0
- No viaja: 0

Responsabilidad respecto a su medicación:

- Es capaz de tomar su medicación a la hora y en la dosis correcta: 1
- Toma su medicación si la dosis es preparada previamente: 0
- No es capaz de administrar su medicación: 0

Manejo de asuntos económicos:

- Se encarga de sus asuntos económicos por sí solo: 1
- Realiza las compras de cada día pero necesita ayuda en las grandes compras, bancos...: 1
- Incapaz de manejar dinero: 0

Tabla 18. Escala de Lawton y Brody de actividades instrumentales de la vida diaria

5.2.5 .Estudio retinográfico: se realizó en la Fundación Instituto Gallego de Oftalmología

Las técnicas utilizadas en este estudio fueron:

- Perimetría de duplicación de frecuencia bilateral.
- Estereofotografía de papila 20º bilateral.
- Retinografía de fondo 50º bilateral.

El estudio retinográfico se realiza mediante IMAGEnet 2000; un avanzado software de archivado de imágenes de 32-bit que funciona bajo Windows 95 y Windows NT. La sección de captura de IMAGEnet 2000 está controlada por un módulo DLL (librería de enlace dinámico) diseñado para un dispositivo de captura en particular. El soporte adicional para dispositivos TWAIN permite la captura y almacenamiento de imágenes precedentes de escaners de película y cámaras de interfaz digital que soporten el interfaz TWAIN.

Definimos la presencia de **microangiopatía** como:

- Un cruce o más de grado III
- Un cruce de cualquier intensidad y alguno de los siguientes signos:
 - Estrechamiento arterial
 - Estrechamiento venoso
 - Estrechamiento arterio-venoso
 - Hialinización arterial
 - Envainamiento venoso
 - Tortuosidad vascular

- Dos signos de los anteriormente descritos

Definimos la **retinopatía** como el hallazgo de una ó más alteraciones en el parénquima.

5.3. MÉTODO ESTADÍSTICO:

Para el análisis estadístico utilizamos el paquete informático SPSS 13 para Windows.

- Las variables cualitativas se expresan como número y porcentaje (%).
- Las variables de escala (cuantitativas) se expresan como media \pm dS, si siguen una distribución normal
- Las variables de escala cuantitativas que siguen una distribución no normal se expresan como la mediana (p25,p75) .

En la realización del estudio se utilizaron los siguientes test estadísticos:

- Para comprobar que variables seguían una distribución normal se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov.
- La prueba Chi-cuadrado de Pearson fue utilizada para comparar variables dicotómicas, tanto para variables de distribución normal como no normal.
- Para comparar dos variables continuas se utilizó el test T de Student para distribuciones normales y la U de Man-Witney para distribuciones no normales.
- Para comparar el comportamiento de una variable continua en diferentes situaciones se utilizamos el test de ANOVA para distribuciones normales y el test de Kruskal-Wallis para distribuciones no normales.

- Utilizamos el test de Pearson para establecer la relación entre dos variables continuas.

Para comprobar la influencia de las distintas variables sobre las variables dicotómicas definidas como microangiopatía y leucoaraiosis utilizamos diferentes modelos de regresión logística en los que se incluyeron aquellas variables que en el estudio univariado demostraron significación estadística.

Durante todo el análisis estadístico se utilizó un nivel de significación para probabilidades menor de 0,05.

Para la realización del estudio se hizo el cálculo del tamaño muestral con el programa informático Epidat 3.1.

6. Resultados

6. RESULTADOS

6.1. ANALISIS DESCRIPTIVO

6.1.1 Tamaño del estudio

Inicialmente en este estudio se han incluido 158 pacientes y 52 controles. Estos últimos, tienen un rango de edad media igual a la de los pacientes y no presentan ninguna manifestación de enfermedad cerebrovascular ni deterioro cognitivo.

De los 160 pacientes incluidos en el estudio fueron excluidos 10 de ellos por las siguientes causas:

Retinopatía diabética.....	2
Negativa a continuar en el estudio.....	1
Perdidos.....	1
Fallecimiento.....	3
Oclusión carotídea.....	1
Demencia.....	1
Portador de marcapasos cardíaco.....	1

Después de excluir a dichos pacientes el tamaño muestral fue de 150 pacientes.

6.1.2. Características epidemiológicas de la muestra

En las siguiente tablas se muestran las características basales de la muestra:

	CONTROLES n = 50	PACIENTES n = 150 ¹	p
Edad, años	68.3±8.2	70.9 ±9.1	0.051
Hombres, n (%)	30 (60.0)	84 (56.0)	0.372
HTA crónica, n (%)	9 (18.0)	97 (64.7)	<0.0001
Diabetes, n (%)	7 (14.0)	43 (28.7)	0.026
Dislipemia, n (%)	1 (2.0)	46 (30.7)	<0.0001
Enolismo, n (%)	3 (6.0)	14 (9.3)	0.344
Tabaquismo, n (%)	2 (4.0)	27 (18.0)	0.009
Fibrilación auricular, n (%)	5 (10.0)	34 (22.7)	0.035
Rankin previo	0 [0, 0]	1 [0, 2]	<0.0001
Antihipertensivos, n (%)	5 (10)	93 (62.0)	<0.0001
Hipoglucemiantes, n (%)	1 (2.0)	33 (22.0)	<0.0001
Hipolipemiantes, n (%)	4 (8.2)	59 (39.3)	<0.0001
Anticoagulantes, n (%)	0	31 (20.7)	<0.0001
Antiagregantes, n (%)	8 (16.0)	118 (78.7)	<0.0001

Tabla 19. Características basales de la muestra

En nuestra muestra la edad media de los pacientes fue de 70.9 ±9 y la de los controles 68.3 ± 8.2. La distribución por sexos en el grupo de pacientes fue de 84 hombres y 66 mujeres y en el grupo control de 30 hombres y 20 mujeres.

Analizando los factores de riesgo vascular en el grupo de pacientes, 97 tenían antecedentes de hipertensión arterial crónica, de los cuales 94 estaban tomando tratamiento antihipertensivo. Cuarenta y tres eran diabéticos, y tan solo 10 de ellos estaban sin tratamiento farmacológico.

Cuarenta y seis tenían antecedentes de dislipemia y en este caso todos estaban bajo tratamiento hipolipemiante.

En cuanto a la presencia de fibrilación auricular la presentaron 34 pacientes.

En el conjunto de los pacientes un alto porcentaje (78.7%) estaba antiagregado y un 20,7% anticoagulado.

En relación a los hábitos tóxicos 27 pacientes eran fumadores activos y 14 eran consumidores de alcohol.

6.1.3. Variables de análisis

Las variables analizadas fueron las siguientes:

	CONTROLES n = 50	PACIENTES n = 150	p
Infartos lacunares, n (%)	0	47 (31.3)	<0.0001
Infartos territoriales, n (%)	0	103 (68.7)	<0.0001
Leucoaraiosis, n (%)	4 (8.0)	104 (69.3)	<0.0001
Deterioro cognitivo, n (%)	0	35 (23.3)	<0.0001
Microangiopatía, n (%)	10 (20.0)	89 (59.3)	<0.0001
Retinopatía, n (%)	2 (4.0)	19 (12.7)	0.064

Tabla 20. Variables de análisis

6.1.3.1. Hallazgos de neuroimagen

En las pruebas de neuroimagen se objetivó que en el grupo de pacientes 47 presentaban infartos lacunares y en 103 se objetivaron infartos territoriales. Ciento cuatro, presentaban leucoaraiosis.

6.1.3.2. Hallazgos retinográficos

La presencia de microangiopatía fue mucho más frecuente en los pacientes que en los controles. En función de los distintos signos de daño microvascular no se objetivaron grandes diferencias., siendo el signo hallado con más frecuencia en ambos casos los cruces arterio-venosos, seguido de los

estrechamientos vasculares. Le sigue en orden descendente la tortuosidad vascular.

En la siguiente tabla se muestra una comparación entre los distintos signos microangiopáticos en pacientes y controles.

	CONTROLES n = 50	PACIENTES n = 150	p
Microangiopatía, n (%)	10 (20.0)	89 (59.3)	<0.0001
Cruces AV, n (%)	10 (20.0)	89 (59.3)	<0.0001
Número de cruces, n (%)			<0.0001
1	2 (4.0)	8 (5.3)	
2	3 (6.0)	27 (18.0)	
3	5 (10.0)	46 (30.7)	
4	0	7 (4.7)	
5	0	1 (0.7)	
Intensidad de los cruces, n (%)			<0.0001
Baja	4 (8.0)	3 (2.0)	
Media	1 (2.0)	32 (21.3)	
Alta	5 (10.0)	54 (36.0)	
Estrechamiento arterial, n (%)	4 (8.0)	25 (16.7)	0.097
Estrechamiento venoso, n (%)	1 (2.0)	36 (24.0)	<0.0001
Estrechamiento AV, n (%)	5 (10.0)	33 (22.0)	0.043
Hialinización arterial, n (%)	2 (4.0)	31 (20.7)	0.003
Envainamiento venoso, n (%)	3 (6.0)	29 (19.3)	0.017
Dilatación venosa focal, n (%)	5 (10.0)	28 (18.7)	0.110
Tortuosidad vascular, n (%)	3 (6.0)	33 (22.0)	0.006

Tabla 21. Estudio descriptivo de las diferencias de microangiopatía entre controles y pacientes

6.1.3.3. Evaluación de la función cognitiva

De los pacientes incluidos en la muestra , en 35 de ellos se detectó deterioro cognitivo.

6.2. ANALISIS COMPARATIVO

Una vez establecidas las características basales de la población, realizamos un análisis de la misma dividiéndola en dos grupos con respecto a las variables:

➤ ***Microangiopatía***

➤ ***Leucoaraiosis***

Estudiamos que variables se asocian a cada uno de ellas (análisis univariado). Posteriormente realizamos el análisis de regresión logística para estudiar si la asociaciones que resultaron significativas son realmente factores independientes, y si es así, cuantificar su potencia como marcador independiente (analisis multivariado)

6.2.1. ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LA MICROANGIOPATÍA

6.2.1.1. Análisis univariado. Variable dependiente: MICROANGIOPATÍA.

En la siguiente tabla se muestran los resultados del análisis univariado considerando la microangiopatía como variable dependiente:

	NO n = 61	SÍ n = 89	p
Edad, años	70.5 ± 8.6	71.3 ± 9.4	0.615
Hombres, n (%)	33 (54.1)	51 (57.3)	0.412
HTA crónica, n (%)	38 (62.3)	59 (66.3)	0.370
Diabetes, n (%)	17 (27.9)	26 (29.2)	0.504
Dislipemia, n (%)	24 (39.3)	22 (24.7)	0.042
Enolismo, n (%)	5 (8.2)	9 (10.1)	0.462
Tabaquismo, n (%)	11 (18.0)	16 (18.0)	0.579
Fibrilación auricular, n (%)	10 (16.4)	24 (27.0)	0.092
Antihipertensivos, n (%)	39 (63.9)	54 (60.7)	0.409
Hipoglucemiantes, n (%)	16 (26.2)	17 (19.1)	0.201
Hipolipemiantes, n (%)	23 (37.7)	36 (40.4)	0.434
Anticoagulantes, n (%)	9 (14.8)	22 (24.7)	0.100
Antiagregantes, n (%)	52 (85.2)	66 (74.2)	0.076
I. íntima/media medio, mm	0.82 ± 0.24	0.85 ± 0.20	0.302
Ateromatosis carotídea, n (%)	3 (4.9)	8 (9.0)	0.272
I. pulsatilidad medio	1.01 ± 0.40	1.86 ± 0.26	<0.0001
Leucoaraiosis, n (%)	35 (57.4)	69 (77.5)	0.007
Infartos lacunares, n (%)	6 (9.8)	41 (46.1)	<0.0001
Infartos territoriales, n (%)	55 (90.2)	48 (53.9)	<0.0001
Deterioro cognitivo, n (%)	6 (9.8)	29 (32.6)	0.001

Tabla 22. Análisis univariado. Variable independiente: microangiopatía

6.2.1.1.1 Características epidemiológicas

En lo que respecta a la edad, prácticamente no se objetivó diferencia, con un rango de edad ligeramente más alto en los pacientes que presentaban microangiopatía.

Entre los factores de riesgo vascular se objetivó una mayor afectación de la vasculatura retiniana en los pacientes hipertensos, aunque sin resultar estadísticamente significativo. Lo mismo ocurrió con la diabetes y la presencia de fibrilación auricular, no así con la dislipemia, que si se asoció de forma significativa.

En cuanto a los hábitos tóxicos, tanto el consumo de alcohol como el de tabaco eran más prevalentes en el grupo que presentaba microangiopatía.

6.2.1. 1.2. Neurosonología

La presencia microangiopatía fue más alta en los pacientes con un mayor engrosamiento intimal , así como en los que se objetivó un elevado índice de pulsatilidad, en este último caso resultó ser una muy significativa asociación.

6.2.1.1.3. Neuroimagen

Tanto la presencia de leucoaraiosis, como de infartos lacunares y territoriales resultó asociarse de forma significativa a la presencia de microangiopatía.

Al cuantificar el grado de leucoaraiosis objetivamos que el más prevalente en los pacientes que presentaron microangiopatía fue el grado II, es decir, bandas hiperintensas bordeando los ventrículos laterales, seguido de la presencia de lesiones dispersas en sustancia blanca periventricular y/o subcortical dispersas.

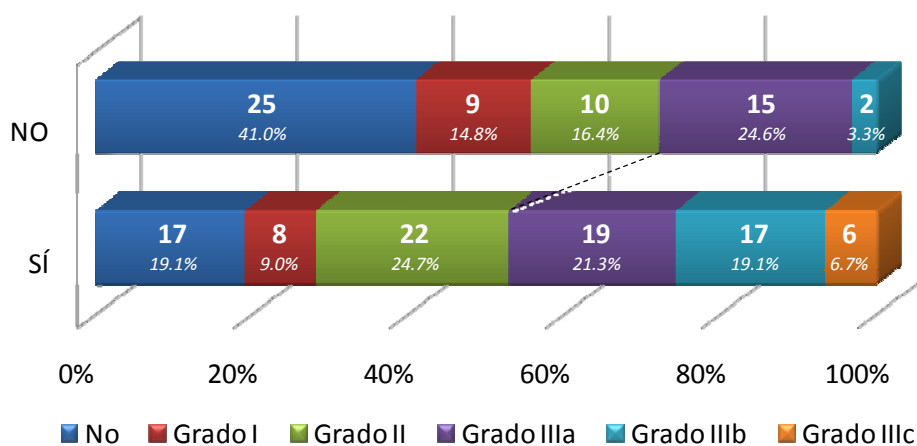


Gráfico 1. Porcentaje de los distintos grados de leucoaraiosis

En la siguiente tabla (t. 23) observamos que tanto los infartos lacunares como territoriales se asociaron a la presencia de microangiopatía. En función de los signos microangiopáticos estudiados, la asociación más significativa se encontró con los cruces y estrechamientos arterio-venosos.

	LACUNARES n = 47	TERRITORIALES n = 103	p
Microangiopatía, n (%)	41 (87.2)	48 (46.6)	<0.0001
Cruces AV, n (%)	41 (87.2)	48 (46.6)	<0.0001
Número de cruces, n (%)			<0.0001
1	2 (4.3)	6 (5.8)	
2	16 (34.0)	11 (10.7)	
3	20 (42.6)	26 (25.2)	
4	3 (6.4)	4 (3.9)	
5	0	1 (1.0)	
Intensidad de los cruces, n (%)			<0.0001
Baja	2 (4.3)	1 (1.0)	
Media	13 (27.7)	19 (18.4)	
Alta	26 (55.3)	28 (27.2)	
Estrechamiento arterial, n (%)	7 (14.9)	18 (17.5)	0.445
Estrechamiento venoso, n (%)	18 (38.3)	18 (17.5)	0.006
Estrechamiento AV, n (%)	20 (42.6)	13 (12.6)	<0.0001
Hialinización arterial, n (%)	17 (36.2)	14 (13.6)	0.002
Envainamiento venoso, n (%)	14 (29.8)	15 (14.6)	0.027
Dilatación venosa focal, n (%)	10 (21.3)	18 (17.5)	0.366
Tortuosidad vascular, n (%)	14 (29.8)	19 (18.4)	0.091

Tabla 23. Signos microangiopáticos observados en los pacientes con infartos lacunares y territoriales.

6.2.1.1.4 Deterioro cognitivo

La microangiopatía se asoció de forma significativa al deterioro cognitivo.

Como se puede objetivar en el gráfico, la puntuación en el minimental fue mucho menor en aquellos pacientes que presentaban microangiopatía.

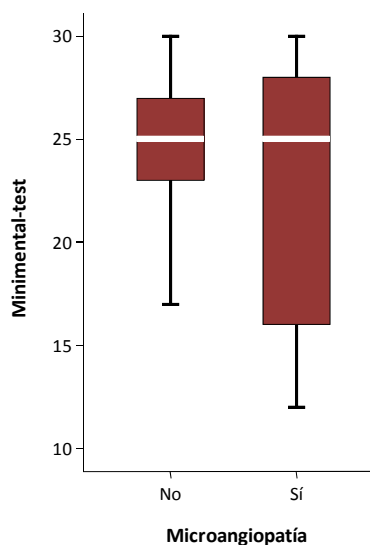


Gráfico 2. Relación entre la microangiopatía y la puntuación en el minimental-test.

6.2.1.2 Modelo de regresión logística variable dependiente: MICROANGIOPATÍA

Hemos realizado dos modelos de regresión logística. En el primero (*tabla 24*) incluimos a todos los pacientes y en el segundo (*tabla 25*) excluimos a los pacientes diabéticos.

Esto está justificado por el hecho de que los diabéticos por si mismos ya pueden tener microangiopatía de los vasos retinianos, independientemente de su asociación con enfermedad cerebrovascular.

A pesar de ello, en este caso, ambos con resultados similares , ya que en los dos casos las dos variables que se asociaron de forma independiente a la presencia de microangiopatía fueron los infartos lacunares y un mayor índice de pulsatilidad de las arterias intracraneales.

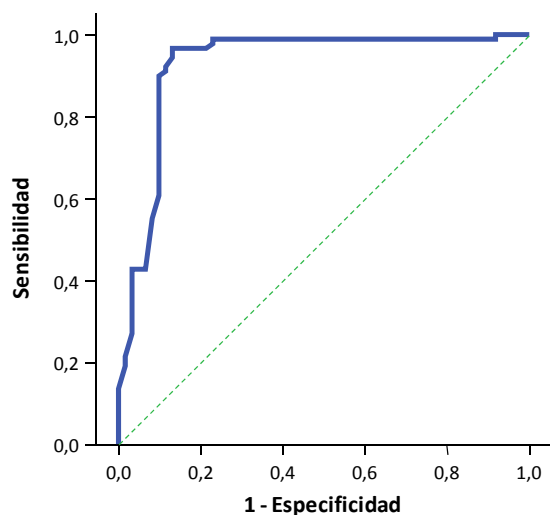
	OR	IC 95%	p
Dislipemia	0.9	0.3 a 2.6	0.775
I. pulsatilidad	51.1	15.9 a 163.3	<0.0001
Leucoaraiosis	1.1	0.4 a 2.9	0.965
Infartos lacunares	5.4	1.4 a 20.4	0.014
Deterioro cognitivo	2.4	0.7 a 8.7	0.179

Tabla 24. Modelo de regresión logística. Variable dependiente: microangiopatía

	OR	IC 95%	p
Dislipemia	1.1	0.2 a 5.2	0.937
I. pulsatilidad	245.9	26.8 a 2252.1 ^a	<0.0001
Leucoaraiosis	1.1	0.2 a 6.5	0.915
Infartos lacunares	6.1	1.8 a 44.9	0.037
Deterioro cognitivo	4.9	0.6 a 44.4	0.149

**Tabla 25. Modelo de regresión logística. Variable dependiente: microangiopatía.
Retirados los 43 pacientes diabéticos**

6.2.1.2.1. Categorización del índice de pulsatilidad en relación con su asociación con la presencia de microangiopatía retiniana



Área bajo la curva: 0.96 (0.87 a 0.98), $p < 0.0001$

Gráfico 3. Índice de pulsatilidad en relación la microangiopatía retiniana

Como observamos en el gráfico 3, un índice de pulsatilidad ≥ 1.40 se asocia con microangiopatía retiniana con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 87%.

Utilizando el Índice de pulsatilidad categorizado ($< 1.40 = 0$; $\geq 1.40 = 1$), la asociación con la presencia de microangiopatía retiniana cruda es de OR: 188.9, IC 95%: 48.2 a 747.6, $p < 0.0001$; y la ajustada es de OR: 665.4, IC 95%: 55.5 a 7973.1, $p < 0.0001$.

6.2.1.2.2 Asociación entre microangiopatía retiniana e infartos lacunares

La presencia de microangiopatía tiene una sensibilidad del 87,2%; una especificidad del 53,4%, un valor predictivo positivo del 46,1% y un valor predictivo negativo del 90,2% en la detección de infartos lacunares.

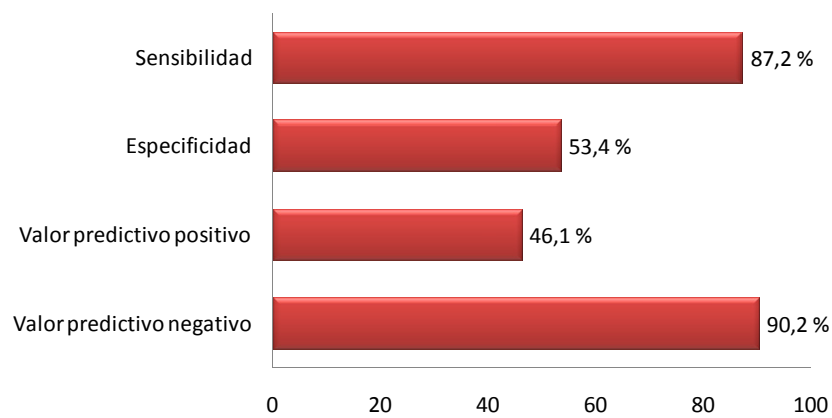


Gráfico 4. Asociación entre la presencia de microangiopatía y los infartos lacunares.

6.2.2. ESTUDIO ESTADISTICO DE LA LEUCOARAIOSIS

6.2.2.1. Análisis univariado. Variable dependiente: LEUCOARAIOSIS

Al realizar el análisis univariado tomando como variable dependiente la presencia de leucoaraiosis hemos obtenido los resultados que se muestran a continuación (*tabla 26*).

	NO n = 46	SÍ n = 104	p
Edad, años	67.0 ± 8.5	72.7 ± 8.8	<0.0001
Hombres, n (%)	33 (71.7)	51 (49.0)	0.008
HTA crónica, n (%)	24 (52.2)	73 (70.2)	0.027
Diabetes, n (%)	10 (21.7)	33 (31.7)	0.146
Dislipemia, n (%)	17 (37.0)	29 (27.9)	0.179
Enolismo, n (%)	2 (4.3)	12 (11.5)	0.136
Tabaquismo, n (%)	11 (23.9)	16 (15.4)	0.153
Fibrilación auricular, n (%)	11 (23.9)	23 (22.1)	0.482
Antihipertensivos, n (%)	19 (41.3)	74 (71.2)	0.001
Hipoglucemiantes, n (%)	7 (15.2)	26 (25.0)	0.130
Hipolipemiantes, n (%)	15 (32.6)	44 (42.3)	0.174
Anticoagulantes, n (%)	10 (21.7)	21 (20.2)	0.494
Antiagregantes, n (%)	36 (78.3)	82 (78.8)	0.547
I. íntima/media medio, mm	0.75 ± 0.16	0.87 ± 0.23	0.001
Ateromatosis carotídea, n (%)	3 (6.5)	8 (7.7)	0.549
I. pulsatilidad medio	1.3 ± 0.6	1.6 ± 0.5	0.009
Microangiopatía, n (%)	20 (43.5)	69 (66.3)	0.007
Infartos lacunares, n (%)	14 (30.4)	33 (31.7)	0.517
Infartos territoriales, n (%)	32 (69.6)	71 (68.3)	0.517
Deterioro cognitivo, n (%)	3 (6.5)	32 (30.8)	0.001

Tabla 26. *Análisis univariado. Variable dependiente: leucoaraiosis*

6.2.2.1.1. Características epidemiológicas

Encontramos asociación significativa tanto con la edad avanzada ($p < 0.0001$) como con el sexo masculino ($p = 0.008$).

En cuanto a los factores de riesgo vascular, el antecedente de hipertensión arterial y por tanto, la toma de tratamiento antihipertensivo se asociaron a la presencia de leucoaraiosis.

6.2.2.1.2. Estudio neurosonológico

Tanto el engrosamiento intimal carotídeo como un mayor índice de pulsatilidad en las arterias intracraneales se asociaron a la presencia de leucoaraiosis.

6.2.1.1.2.1. Relación entre la presencia de leucoaraiosis y la alteración del índice de pulsatilidad

Como podemos observar en el gráfico 5, el grado de leucoaraiosis se asoció a mayores índices de pulsatilidad.

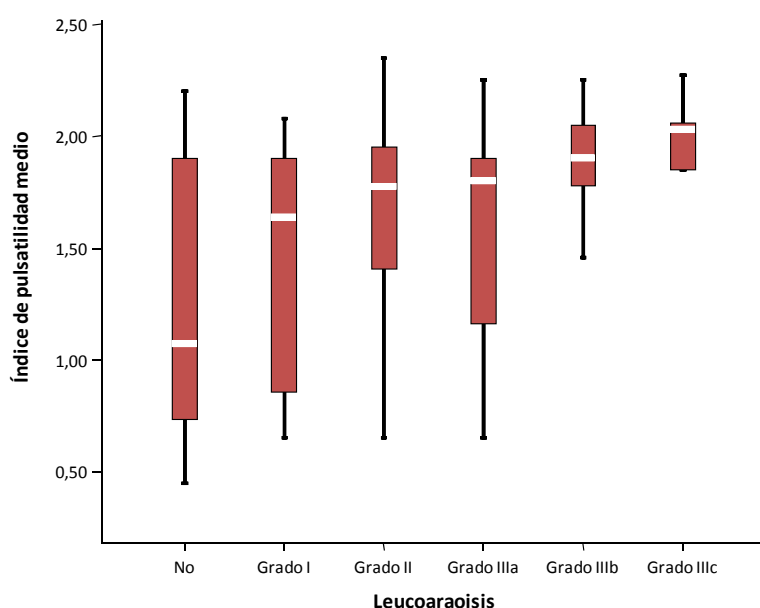


Gráfico 5. Asociación entre leucoaraiosis e índice de pulsatilidad de las arterias cerebrales.

6.2.1.1.2.2. Relación entre la presencia de leucoaraiosis y el grosor medio de la íntima-media

Observamos (gráfico 6) una correlación entre un mayor engrosamiento intimal carotídeo , y una mayor grado de leucoaraiosis.

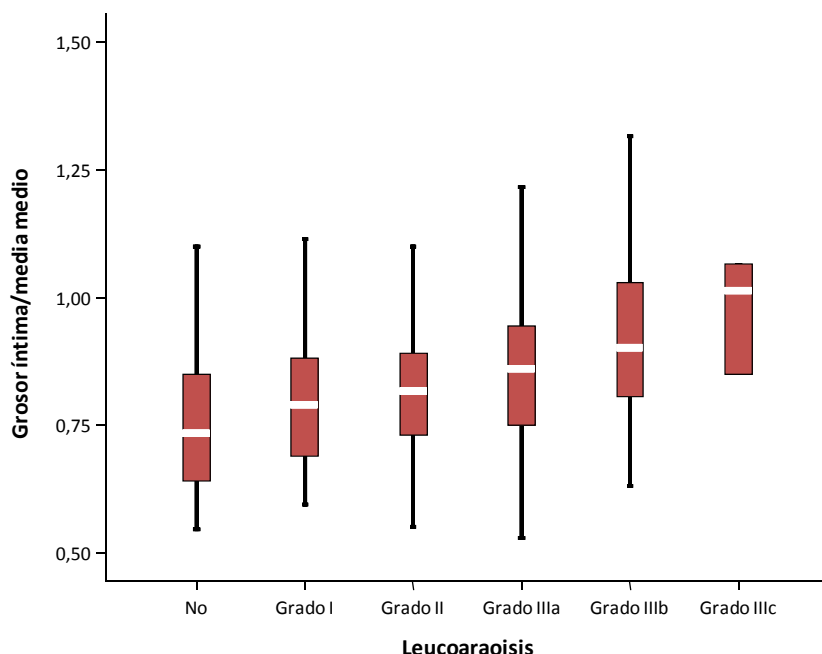


Gráfico 6. Asociación entre leucoaraiosis y el índice íntima-medio carotídeo

6.2.2.1.3. Estudio de neuroimagen

En la resonancia magnética, observamos como en aquellos pacientes con leucoaraiosis era más frecuente tanto la presencia de infartos lacunares como territoriales, aunque sin resultar significativo.

6.2.2.1.4. Deterioro cognitivo

La presencia de leucoaraiosis se asoció a una menor puntuación obtenida tanto en el minimental como en la escala de Lawton y Brody, objetivándose por tanto una asociación significativa con la presencia de deterioro cognitivo.

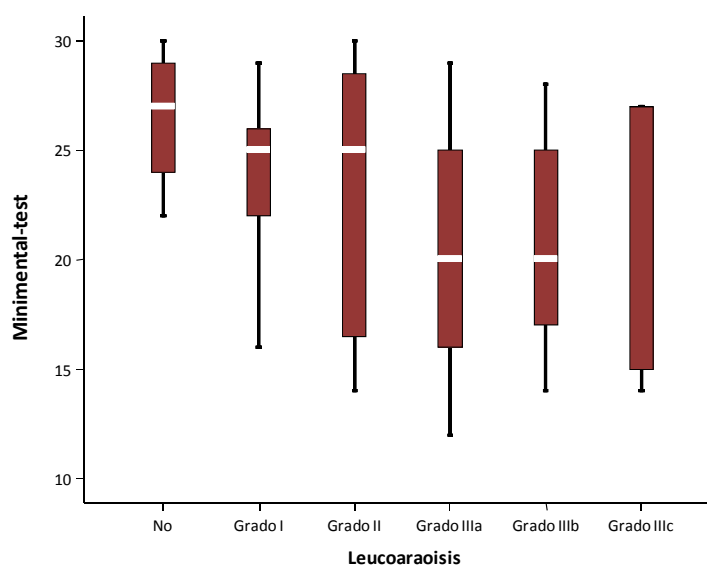


Gráfico 7. Asociación entre leucoaraiosis y deterioro cognitivo

6.2.2.1.5. Microangiopatía

Los signos microangiopáticos más frecuentemente hallados en las personas con leucoaraiosis fueron ,al igual que al incluir la muestra total de los pacientes, los cruces arterio-venosos, resultando ser una asociación significativa. (tabla 27)

	NO n = 46	SÍ n = 104	p
Microangiopatía, n (%)	20 (43.5)	69 (66.3)	0.007
Cruces AV, n (%)	20 (43.5)	69 (66.3)	0.007
Número de cruces, n (%)			0.042
1	2 (4.3)	6 (5.8)	
2	4 (8.7)	23 (22.1)	
3	12 (26.1)	34 (32.7)	
4	1 (2.2)	6 (5.8)	
5	1 (2.2)	0	
Intensidad de los cruces, n (%)			0.044
Baja	1 (2.2)	2 (1.9)	
Media	5 (10.9)	27 (26.0)	
Alta	14 (30.4)	40 (38.5)	
Estrechamiento arterial, n (%)	8 (17.4)	17 (16.3)	0.523

Estrechamiento venoso, n (%)	7 (15.2)	29 (27.9)	0.068
Estrechamiento AV, n (%)	9 (19.6)	24 (23.1)	0.401
Hialinización arterial, n (%)	6 (13.0)	25 (24.0)	0.092
Envainamiento venoso, n (%)	13 (28.3)	16 (15.4)	0.055
Dilatación venosa focal, n (%)	5 (10.9)	23 (22.1)	0.077
Tortuosidad vascular, n (%)	11 (23.9)	22 (21.2)	0.430

Tabla 27. Relación entre la leucoaraiosis y los distintos signos microangiopáticos.

6.2.2.2.. Modelo de regresión logística. Variable dependiente: LEUCOARAIOSIS

Al igual que en el modelo de regresión previo y por lo explicado anteriormente al realizar el modelo de regresión logística tomando como variable dependiente la leucoaraiosis, lo hemos hecho tanto con la muestra total como con la exclusión de los pacientes diabéticos. En este caso sí encontramos distintas asociaciones entre los dos grupos.

En el primero (*tabla 28*) tanto la edad como el sexo masculino así como un mayor engrosamiento intimal se asociaron de forma independiente a la presencia de leucoaraiosis.

	OR	IC 95%	p
Edad	1.1	1.0 a 1.1	0.027
Hombre	3.2	1.3 a 8.1	0.013
HTA crónica	2.2	0.9 a 5.2	0.061
Grosor íntima/media	15.2	1.7 a 139.1	0.016
Índice de pulsatilidad	2.2	0.6 a 8.1	0.247
Microangiopatía	1.5	0.4 a 6.2	0.581
Deterioro cognitivo	2.8	0.7 a 10.7	0.137

Tabla 28. . Modelo de regresión logística. Variable dependiente: leucoaraiosis.

En el segundo caso no resultó asociarse de forma independiente la edad , aunque sí lo hicieron además del sexo masculino y el engrosamiento intimal carotídeo, la presencia de hipertensión arterial crónica y la microangiopatía (tabla 29)

	OR	IC 95%	p
Edad	1.1	0.9 a 1.1	0.064
Hombre	7.1	2.1 a 25.1	0.002
HTA crónica	4.2	1.4 a 12.9	0.011
Grosor íntima/media	29.5	1.1 a 830.6	0.047
Índice de pulsatilidad	1.3	0.2 a 7.3	0.746
Microangiopatía	3.7	1.1 a 24.2	0.017
Deterioro cognitivo	5.7	0.6 a 50.6	0.118

Tabla 29. Modelo de regresión logística. Variable dependiente: leucoaraiosis. Retirados los 43 pacientes diabéticos

6.2.3. VALOR DE LA MICROANGIOPATÍA RETINIANA COMO MARCADOR DIAGNÓSTICO

La presencia de microangiopatía (*gráfico 8*), incrementa el riesgo de presentar leucoaraiosis en un 5,2; de infartos lacunares en un 20,1 y de presentar deterioro cognitivo en un 11,5. Aunque al realizar el ajuste en función de las demás variables incluidas en el estudio (*gráfico 9*) se observó que era predictora de forma independiente de infartos lacunares pero no de leucoaraiosis ni de deterioro cognitivo.

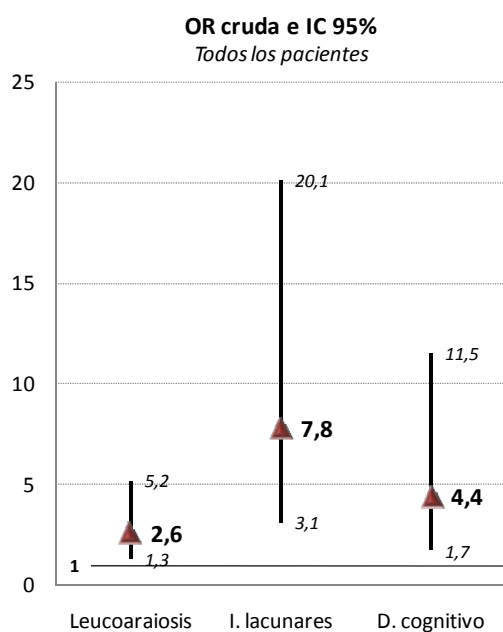


Gráfico 8. Estratificación del riesgo de leucoaraiosis, infartos lacunares y deterioro cognitivo en función de la presencia de microangiopatía. OR cruda

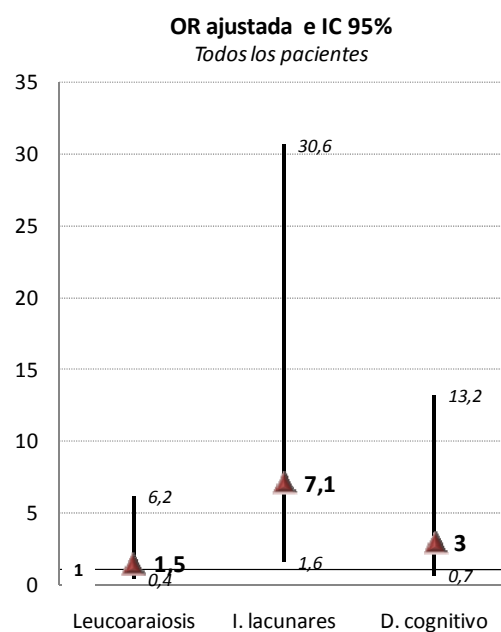


Gráfico 9. Estratificación del riesgo de leucoaraiosis, infartos lacunares y deterioro cognitivo en función de la presencia de microangiopatía. OR ajustada

7. Discusión

7. DISCUSIÓN

La microangiopatía retiniana, refleja los daños producidos por la hipertensión arterial y otros factores de riesgo vascular.³⁴⁵

Los estrechamientos arteriulares son uno de los signos más precoces relacionados con la hipertensión arterial.³⁴⁶ Para entender la posible asociación entre los diámetros arteriulares retinianos y la enfermedad cerebrovascular, en primer lugar, se debe establecer la relación entre los diámetros arteriulares retinianos y la elevación de las cifras de tensión arterial. Por ello es necesario saber si el proceso fisiopatológico que causa el estrechamiento de la microcirculación retiniana es causa o quizás el resultado de una elevación de los niveles actuales de tensión arterial.

Si los estrechamientos reflejan daño arteriolar, deberían estar en relación con niveles elevados previos de presión arterial a pesar de las cifras actuales.

Como resultado a estas cuestiones se observó²⁹⁹ que el uso de medicación antihipertensiva se asoció de forma significativa con un menor ratio arterio-venoso, evidenciando que los estrechamientos arteriulares son en parte debidos a los cambios estructurales y patológicos producidos en los vasos retinianos. Los datos mostraron una relación entre estrechamientos arteriulares y elevación de cifras tensionales previas, independientemente de la presión actual, sugiriendo que la patología arteriolar es debido a los efectos producidos por una hipertensión arterial sostenida.

En nuestro estudio hemos objetivado esta misma relación ya que de los 97 pacientes con hipertensión arterial, más de 50% presentaron microangiopatía en el estudio retinográfico y de los 93 que tomaba medicación antihipertensiva en 54 se evidenciaron signos microangiopáticos, aunque sin resultados significativos, lo que ponemos en relación con el tamaño muestral insuficiente.

Dado que los cambios en la microvasculatura retiniana reflejan el daño producido por la hipertensión arterial y los infartos cerebrales silentes son indicadores de daño microangiopático producido por la hipertensión, hemos investigado la relación entre la patología isquémica cerebral y la microangiopatía retiniana.

La asociación de los cambios en la patología microvascular retiniana con los infartos detectados mediante técnicas de neuroimagen, la mayoría de ellos de tipo lacunar, reflejarían un proceso arteriolar similar en la microvasculatura retiniana. Este hecho nos permitiría estratificar a la población en función de grupos de riesgo y adoptar así medidas preventivas en cuanto a la patología cerebrovascular isquémica.

Nosotros hemos realizado el análisis tanto con los infartos lacunares como con los territoriales y en ambos casos se asociaron de forma significativa a la presencia de microangiopatía retiniana. En el caso de los infartos lacunares la asociación ha resultado independiente de otros factores de riesgo vascular. Estos datos concuerdan con los obtenidos en estudios previos.^{307,347,348} Ya en la década de los setenta, en un estudio japonés observaron que las anormalidades de la microvasculatura retiniana se asociaron con ictus isquémicos de tipo aterotrombótico.³⁴⁹ En otro más reciente se describe también la asociación entre la microangiopatía retiniana y pequeños infartos detectados mediante técnicas de neuroimagen, tanto mediante TAC craneal como con resonancia magnética encefálica.³⁵⁰ Estudios anatómicos, histopatológicos y funcionales proporcionan las bases biológicas para estas observaciones.³⁵¹ Uno de ellos examinó la presencia de ictus isquémico mediante autopsia. Objetivó que todos los pacientes con ictus tenían estrechamientos arteriulares retinianos, mientras que prácticamente solo la mitad los controles los presentaron.³⁵² Otro demostró las alteraciones funcionales de la microvasculatura retiniana en personas con infarto lacunar.³⁴⁷

Más recientemente Lawton ³⁵³ ha mostrado una fuerte asociación entre los signos de microangiopatía retiniana y la patología isquémica evidenciada mediante resonancia magnética encefálica. Esta asociación era objetivada solo en personas con hipertensión arterial, lo que sugiere el uso de la retinografía para investigar la contribución de la microvasculatura en la patogénesis de la enfermedad cerebrovascular.³⁵⁴

Uno de los estudios más relevantes en este sentido, fue el realizado en la Universidad de Washington: “The Cardiovascular Health Study”.³⁵⁵ Encontraron una asociación entre la patología isquémica cerebral, (tanto infartos lacunares como leucoaraiosis) y los estrechamientos arterio-venosos, uno de los signos microangiopáticos más frecuente obtenidos en nuestro estudio y que se asociaba de forma significativa a la presencia de infartos lacunares.

Datos muy recientes obtenidos en la universidad de Seul ³⁵⁶ establecen las mismas conclusiones al objetivar relación entre las alteraciones microangiopáticas objetivadas mediante retinografía y los infartos cerebrales silentes.

Además de la relación con los infartos, tanto lacunares como territoriales, hemos observado que la microangiopatía se asocia de forma significativa con la presencia de leucoaraiosis, dato que apoya su relación con la hipertensión arterial y la hipótesis isquémica. En nuestro estudio, en función de la intensidad de la leucoaraiosis, observamos que la distribución en bandas hiperintensas bordeando los ventrículos laterales, seguido de la presencia de lesiones dispersas en sustancia blanca periventricular y/o subcortical dispersas, fueron los grados más frecuentemente observados.

Estos datos fueron congruentes con un estudio ³⁵⁵ que examinó la asociación de la microangiopatía retiniana y la leucoaraiosis, así como la asociación de esta última con ictus isquémico, proporcionando así la evidencia de que la

enfermedad de pequeño vaso está implicada en la patogénesis de la leucoaraiosis.

La enfermedad cerebrovascular podría contribuir al desarrollo de deterioro cognitivo de origen vascular,^{320,321} así como modificar el curso de la enfermedad de Alzheimer.^{322,323} Como se ha comentado previamente esta hipótesis se sustenta en la asociación del deterioro cognitivo con múltiples factores de riesgo vascular,^{326,327,328} así como en estudios anatómo-patológicos^{330,331} que han demostrado alteraciones microvasculares cerebrales en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Las lesiones de la sustancia blanca y los cambios en la vasculatura retiniana reflejan el daño producido por la hipertensión arterial pudiendo reflejar la condición de la vasculatura cerebral ante la presencia de arteriosclerosis. Estos indicadores no invasivos pueden identificar a un grupo de pacientes en los cuales establecer medidas preventivas, en particular la reducción de cifras de tensión arterial, ya que ello podría evitar el desarrollo de deterioro cognitivo.³⁵⁷

Por este motivo además de demostrar la asociación de alteraciones microangiopáticas retinianas con la patología isquémica cerebral nos planteamos la posibilidad de la utilización del estudio retinográfico como marcador de deterioro cognitivo de origen vascular.

De hecho, son varios los estudios que sugieren una asociación con la hipertensión y el deterioro cognitivo. En uno de ellos se observó una correlación entre la presencia de hipertensión y una menor puntuación en el test de evaluación neuropsicológico utilizado, en este caso el minimental-test. Esta relación fue incluso más significativa en el grupo de pacientes hipertensos que presentaron microangiopatía.³⁵⁸

Para la evaluación de las funciones cognitivas en nuestra población también hemos utilizado el minimental-test , cuya puntuación adaptamos en todos los casos con respecto a la edad y escolarización en función de los criterios de Blesa.³⁴¹ Hemos utilizado este método de evaluación neuropsicológica, por estar ampliamente reconocido y discernir correctamente los pacientes con alteraciones cognitivas de los que no la tienen.³³⁹

Además paralelamente hemos utilizado la escala de Lawton y Brody, mediante la se establece la capacidad funcional, evitándo así incluir en la muestra pacientes con demencia.

En este sentido, no todas las investigaciones realizadas han utilizado el mismo método para la evaluación del deterioro cognitivo. Los dos estudios más relevantes con respecto a este tema, fueron el estudio ARIC, (Atherosclerosis Risk in Communities) , y el Cardiovascular Health Study (CHS).

El primero ³⁵⁹ incluyó una población con edades comprendidas entre los 51 y los 71 años. Observaron una disminución de la función cognitiva en los pacientes con microangiopatía retiniana utilizando el test de recuerdo verbal selectivo, el DSST (Digit Symbol Subtest), y el test de fluencia verbal.

En el Cardiovascular Health Study (CHS) ³⁶⁰, un estudio de investigación longitudinal sobre la patología coronaria cardíaca y la isquémica cerebral en una población adulta de más de 65 años incluyeron a una población de 2211 personas con edades comprendidas entre los 69 y los 97 años. En este caso las personas con alteraciones de la microvasculatura retiniana obtuvieron una menor puntuación en el DSST (Digit-Symbol Substitution), aunque no el minimental. En personas con hipertensión, la retinopatía y los estrechamientos arteriolares se asociaron con demencia. Encontraron una asociación más intensa con los estrechamientos arteriolares con la demencia mixta y vascular, más que con la enfermedad de Alzheimer.

En ambos, encontraron asociación entre los signos indicadores de patología vascular retiniana más severa como microaneurismas o hemorragias retinianas usualmente vistos cuando existía rotura de la barrera hematoencefálica.³⁵⁹

Sin embargo otras alteraciones como los cruces arterio-venosos y los estrechamientos arteriulares, los cuales reflejan cambios menos severos³⁵⁹ no se asociaron de forma consistente al deterioro cognitivo ni a la demencia.

En nuestro estudio hemos encontrado una relación significativa entre los signos microangiopáticos retinianos y el deterioro cognitivo, aunque sin resultar independiente de las demás variables incluidas en el estudio.

La ausencia de asociación con la retinopatía fue debido al escaso número de pacientes que la presentaban, siendo necesario un mayor tamaño muestral para establecer comparaciones en este sentido.

Al realizar el estudio, además de estudiar la relación entre la microvasculatura retiniana y la presencia de ictus isquémico, leucoaraiosis y deterioro cognitivo de origen vascular, hemos querido utilizar un método no invasivo como es el eco-doppler carotídeo y transcraneal para investigar el estado de la circulación tanto carotídea como cerebral y ver su correlación con las alteraciones de vasculatura retiniana.

El índice íntima-medio carotídeo valorado mediante ultrasonografía está considerado como un marcador temprano de arterioesclerosis en pacientes con hipertensión esencial, reflejando el daño producido por esta en sus distintos órganos diana (arterioloesclerosis retiniana, microalbuminuria, hipertrofia ventricular derecha). Al estudiar dicha relación, se observó una asociación estadísticamente significativa entre ambas, lo que demuestra la utilidad de este parámetro para predecir daños arteriulares sistémicos³⁶¹.

En relación con ello, en nuestra muestra hemos observado un mayor engrosamiento intimal en los pacientes con microangiopatía, aunque sin resultar estadísticamente significativo.

En cuanto a la estenosis carotídea los pacientes incluidos en el estudio, que la presentaron era de un grado leve, con estenosis menores del 50%, es decir sin producir estenosis hemodinámicamente significativas, ya que sí tuviesen repercusión hemodinámica, no serían valorables los índices de pulsatilidad que en este caso no reflejarían de forma estricta daño de la pared arterial. Por este motivo solo once de todos los pacientes incluidos la presentaban. A pesar del escaso número y aunque evidentemente sin significación estadística los pacientes con alteraciones microangiopáticas presentaban con más frecuencia ateromatosis carotídea.

Mediante el doppler transcraneal, hemos observado que efectivamente la microangiopatía se asocia, independientemente de otros factores a un mayor índice de pulsatilidad de las tres principales arterias intracraneales, demostrando así, un daño en el pared, con un mayor grado de estrechamiento. El índice de pulsatilidad fue significativamente más elevado en los pacientes con microangiopatía ($1,86 \pm 0,26$) que en aquellos que no la presentaban ($1,01 \pm 0,40$). En relación con ello, no hemos encontrado estudios similares para poder comparar resultados aunque creemos que es una importante aportación, ya que proporciona la evidencia de que las alteraciones de la microvasculatura retiniana reflejan el estado de la microcirculación cerebral. Dato de gran importancia para la aplicación en la práctica clínica diaria, pudiendo establecer medidas terapéuticas precoces en una patología tan discapacitante como es la enfermedad cerebrovascular.

Como se ha descrito anteriormente, entre los objetivos secundarios nos planteamos conocer la incidencia de leucoaraiosis, así como su valor pronóstico en el desarrollo de deterioro cognitivo de origen vascular.

Entre los 150 pacientes incluidos en nuestro estudio, 104 (69,3%) presentaban algún grado de leucoaraiosis en la resonancia magnética. Entre los 50 controles en solo se objetivó en 4 (8%).

Entre nuestra población corroboramos la relación entre la edad avanzada y la leucoaraiosis. Como en diversos estudios epidemiológicos previos,^{143.144} observamos una relación significativa, con un mayor rango de edad en los pacientes con leucoaraiosis. También de forma significativa encontramos una relación con el sexo masculino y la hipertensión arterial, en este último caso independientemente de las otras variables incluidas, apoyando de este modo la principal hipótesis en relación con su etiopatogenia; el mecanismo isquémico. Observamos además, que es más frecuente ante la presencia de otros factores de riesgo vascular como la diabetes mellitus la dislipemia, las arritmias cardíacas así como con hábitos tóxicos como el tabaquismo y el consumo de alcohol, aunque en este caso sin significación estadística.

Así mismo hemos objetivado que los pacientes con leucoaraiosis tienen más infartos, tanto territoriales como lacunares, aunque no ha resultado estadísticamente significativo, probablemente por el tamaño muestral insuficiente, ya que en estudios previos que han incluido a un mayor número de individuos sí se observó una relación significativa, evidenciándose que las personas con leucoaraiosis tienen un riesgo incrementado de desarrollar un ictus isquémico, independientemente de otros factores de riesgo vascular.³¹⁹

En relación con este tema, después de revisar la literatura vimos que son numerosos los estudios que han evaluado su presencia como marcador de ictus isquémico, concluyendo que los pacientes con leucoaraiosis tienen un riesgo incrementado de presentar infartos subcorticales, así como un riesgo incrementado de recurrencia del ictus isquémico.³⁶²

Los primeros que han investigado esta asociación utilizaron la TAC como prueba de neuroimagen. En el Dutch TIA trial (Dutch Transient Ischemic Attack

Trial) el riesgo de infarto cerebral fue del 15% en los pacientes con leucoaraiosis, comparado con el 8% de los pacientes sin leucoaraiosis.¹⁸⁴

Otro de los estudios que también utilizando la TAC como técnica de neuroimagen determinó una fuerte asociación entre la leucoaraiosis y la recurrencia del ictus isquémico fue el realizado por Henon . El objetivo de este estudio era valorar si la demencia era o no un factor predictivo en la recurrencia del ictus isquémico, no objetivando dicha asociación, aunque sí lo fue la presencia de leucoaraiosis.³⁶³

En el estudio de Rotterdam , en el cual sí se evaluó la presencia de leucoaraiosis en la resonancia magnética se observó que las lesiones de la sustancia blanca tanto en la región periventricular como subcortical tenían un riesgo incrementado de presentar un ictus isquémico, sobre todo el en caso de localización periventricular.³⁸

En el 2003 Inzitare estudia dicha asociación y establece que la leucoaraiosis y los infartos lacunares comparten unos mecanismos fisiopatológicos comunes, por lo que los considera más bien la expresión de una misma enfermedad , por lo que debe considerarse como un marcador previo de ictus, más que como un verdadero factor de riesgo para ictus isquémico.³⁶⁴

Estos hallazgos son de una gran importancia clínica, ya que en personas con ictus previos o demencia vascular, el reconocimiento de estas lesiones podrían haber informado sobre el riesgo de presentar nuevos eventos isquémicos

Otro aspecto importante a valorar y actualmente no del todo aclarado a pesar de los estudios realizados es la relación entre el deterioro cognitivo y la leucoaraiosis.

Dado que la sustancia blanca constituye aproximadamente el 50% del cerebro y que está compuesta de múltiples tractos interhemisféricos e intrahemisféricos que conectan estructuras corticales y subcorticales de sustancia gris, la

presencia de leucoaraiosis podría alterar la neurotransmisión de estas vías de una manera difusa. Sin embargo el significado clínico de la leucoaraiosis es incierto y no completamente conocido.

Algunos individuos de edad avanzada permanecen asintomáticos durante periodos prolongados y en otros la enfermedad se encuentra asociada a deterioro cognitivo o demencia franca, no siempre proporcional a la intensidad de la leucoaraiosis.³⁶⁵

Nosotros encontramos que aquellos pacientes con leucoaraiosis presentaron una puntuación más baja, tanto en el minimental-test, como en la escala de Lawton y Brody, evidenciando, por tanto, una relación significativa, pero no independiente de otras variables incluidas en el estudio, aunque en otras investigaciones, sí encontramos esta relación además de significativa, independiente de otras variables como la edad o el sexo.³⁶⁶

La asociación entre deterioro cognitivo y la presencia de leucoaraiosis en pacientes con enfermedad de Alzheimer ha sido inconsistente.^{112,117} Entre los pacientes con demencia de origen vascular solo la severidad de la leucoaraiosis, más que su simple presencia se correlacionó con el desarrollo de demencia.¹¹¹

En la revisión de la literatura encontramos disparidad entre los resultados en función de la prueba de neuroimagen utilizada. Entre los pacientes con deterioro cognitivo, la presencia de leucoaraiosis en la TAC, no se asoció con el diagnóstico de demencia.¹¹¹ Sin embargo esos pacientes mostraron una tendencia hacia un menor rendimiento cognitivo con respecto a los pacientes con demencia sin leucoaraiosis en la TAC. En contraste, resultados obtenidos mediante resonancia magnética encefálica no evidencian que la leucoaraiosis afecte a la función cognitiva en pacientes sin demencia,³⁷² o incluso en individuos normales.^{135,136}

Una posible explicación para la disparidad de los resultados obtenidos, es que la resonancia tiende a detectar anomalías más sutiles,^{68,85} siendo por ello menos específica, mientras que en la TAC se observan alteraciones más severas.³⁷³

Otros trabajos encuentran una diferencia significativa en las funciones cognitivas cuando voluntarios normales con leucoaraiosis en la resonancia magnética son comparados con aquellos sin leucoaraiosis.^{370,371}

Esta asociación es reafirmada por otras investigaciones, al evidenciar que en pacientes sin demencia, la leucoaraiosis en la resonancia, influye sobre un mayor déficit en las funciones mentales que involucran a la rapidez en el procesamiento mental y la atención.^{367,368}

Además, otros dos estudios reportan que las quejas subjetivas de memoria son más frecuentemente referidas por los sujetos con leucoaraiosis en la resonancia magnética que en aquellos donde no se evidenciaba.^{138,369}

La valoración del grado de leucoaraiosis puede ser importante en este sentido. En nuestra población, hemos observado un empeoramiento de las funciones cognitivas en aquellos pacientes que presentaban lesiones en la sustancia blanca periventricular y subcortical dispersas. Ya en estudios previos se han observado diferencias en la función cognitiva en cuanto a la intensidad de la leucoaraiosis. Entre 100 participantes voluntarios, en aquellos en los que se observó la presencia de leucoaraiosis en la resonancia magnética que incluía un área mayor de 10 cm² se observaba un decremento en las pruebas cognitivas, que incluían las habilidades del lóbulo frontal, atención y rapidez en el procesamiento de la información.¹³⁴

A pesar de todos estos datos, pocos estudios longitudinales han examinado el pronóstico de la leucoaraiosis, en aquello que sí lo han hecho, observaron que la severidad de la leucoaraiosis es un predictor tanto de morbilidad como de mortalidad. Esta asociación se ha observado después de ajustar otros factores predictores como la edad, la puntuación en la escala NIH o el hábito tabáquico.³⁷⁴

Dos estudios realizados en este sentido, fueron congruentes con esta misma hipótesis que establece que la leucoaraiosis es un proceso dinámico, de presumible origen isquémico, que se inicia con pequeñas lesiones asintomáticas en la neuroimagen con progresión, con infartos subcorticales, y deterioro cognitivo progresivo.

Uno de ellos sugiere que los pacientes con leucoaraiosis en la TAC, presentaron algún tipo de disminución cognitiva³⁷⁴ y el otro, basado en los hallazgos obtenidos en la resonancia magnética se objetivó encontraron una menor puntuación en el minimental en aquellos pacientes con leucoaraiosis.³⁷⁵

Un factor a tener en cuenta y que puede explicar de la disparidad entre los distintos estudios puede resultar de la aplicación de los test neuropsicológicos que son aceptables para determinaciones exploraciones pero inadecuados para detectar cambios cognitivos específicos. Por ejemplo entre los pacientes con la misma severidad de demencia, los test que han evaluado áreas cognitivas individuales revelan diferencias dependiendo de la presencia o ausencia de lesiones periventriculares observadas en la resonancia magnética.³⁷⁷

La leucoaraisis se ha asociado con anomalías de largos y de pequeños vasos. Varios estudios han intentado clarificar la hipótesis de la leucoaraiosis mediante el estudio de la patología carotídea, basándose en la idea de que el incremento en la frecuencia de la leucoaraiosis ante la presencia de

enfermedad oclusiva extracraneal resulta de una reducción global del flujo sanguíneo cerebral.

Aunque no existe una correlación entre la severidad de la leucoaraiosis y disminución del flujo cerebral, sí se observó que la severidad de la leucoaraiosis es mayor en pacientes con estenosis carotideas severas. Ello sugiere que las anormalidades microvasculares son el factor patogénico dominante en la leucoaraiosis, incluso ante la presencia estenosis severa u oclusión carotidea.³⁷⁸

Estos datos corroboran a los obtenidos en estudios previos realizados en el año 1999 se observó que la oclusión de la arteria carótida interna se asoció con lesiones extensas de leucoaraiosis, por lo que los desequilibrios hemodinámicos también podrían contribuir al desarrollo de leucoaraiosis, a pesar de que la arteriosclerosis arterial cerebral parece ser el principal factor contribuyente.²³⁵

Sin embargo, en cuanto a este tema existen datos contradictorios, ya que poco antes, en otro estudio, la leucoaraiosis no se asoció a la severidad de la estenosis carotidea. En este caso solo la historia de ictus isquémico y la edad avanzada se asoció de forma significativa a la presencia de leucoaraiosis.³⁷⁹

Además de estudiar la relación con el grado de estenosis, otros estudios estudiaron la relación con placas carotídeas inestables, observando una asociación entre las placas carotídeas inestables y las lesiones de la sustancia blanca, sugiriendo que el tromboembolismo plaquetario puede contribuir al desarrollo de la leucoaraiosis, en particular las pequeñas lesiones aisladas.³⁸⁰

Nosotros hemos corroborado una asociación estadísticamente significativa e independiente entre la leucoaraiosis y un mayor engrosamiento intimal. Esta conclusión es congruente con los datos obtenidos en el estudio de Rotterdam, en el cual después de evaluar a una población de 111 personas con edades

comprendidas entre los 65 y los 85 años vieron que la arteriosclerosis, reflejada mediante el incremento índice íntima-media carotídeo y las placas carotídeas se correlacionaba con la presencia de leucoaraiosis en la resonancia magnética.³⁸¹

Datos similares fueron los obtenidos en el “Cardiovascular Health Study”, en el cual las lesiones de la sustancia blanca observadas mediante resonancia magnética se asociaron con un mayor engrosamiento intimal carotídeo así como a la estenosis carotídea, incluso después de realizar ajuste por edad y sexo.³⁸²

No podemos comparar resultados en cuanto al grado de estenosis, ya que en nuestro estudio la presentaban un bajo porcentaje de los pacientes, sin ser en ningún caso hemodinamicamente significativa. En resumen y como conclusión a estos estudios, la patología aterosclerótica cerebral parece ser el principal mecanismo patogénico en la producción de la leucoaraiosis, sin excluir la patología tromboembólica carotídea y las alteraciones hemodinámicas secundarias a estenosis carotídea.

Todos estos datos sugieren que la microangiopatía retiniana, refleja las alteraciones de la microvasculatura cerebral, pudiendo utilizar el estudio retinográfico como una prueba diagnóstica no invasiva y establecer así medidas terapéuticas precoces. Además de las relaciones halladas con diversos factores de riesgo vascular, y la presencia de patología isquémica en la neuroimagen, reflejada sobre todo como infartos lacunares, aportamos otro dato más que reafirma dicha relación, al evidenciar un mayor índice de pulsatilidad en las arterias intracraneales.

8. Conclusiones

8. CONCLUSIONES

1. Los signos microangiopáticos más frecuentes objetivados mediante el estudio retinográfico han sido los cruces arterio-venosos, seguido de los estrechamientos venosos, arteriales y la tortuosidad vascular.
2. La microangiopatía es más frecuente en pacientes con factores de riesgo cerebrovascular como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus.
3. La microangiopatía se asocia a la patología isquémica cerebral, tanto a la leucoaraiosis como a los infartos lacunares, en este último caso independientemente de otras variables incluidas en el estudio.
4. La microangiopatía se asocia a la presencia de deterioro cognitivo.
5. La microangiopatía se asocia de forma independiente a un mayor índice de pulsatilidad en las arterias cerebrales.
6. La leucoaraiosis se asocia a la edad avanzada y a la presencia de deterioro cognitivo.
7. La leucoaraiosis se asocia de forma independiente a la hipertensión arterial, a la microangiopatía retiniana y a un mayor índice íntima medio-carotídeo.
8. Por todo ello, la exploración retinovascular es un excelente marcador asociado a la presencia de enfermedad de pequeño vaso cerebral.

9. Bibliografía

9. BIBLIOGRAFIA

1. WHO MONICA Project, Principal Investigators. The World Health Organisation MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 105-114
2. WHO. The World Health Report 2002. Disponible en URL: < <http://w.w.w.who.int/whr/2002/en/>>[consulta: 17 de abril de 2003]
3. Olalla MT, Medrano MJ; Sierra MJ; Almazán J. Time trends, cohort effect and spatial distribution of cerebrovascular disease mortality in Spain. *Eur Epidemiol* 1999; 15: 331-339
4. Adams HP Jr, Bendicen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24:35-41.
5. Bamford J, Sandercock P, dennos M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 22: 1521-1526.
6. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM. Risk factors. AHA Conference Proceedings. *Stroke* 1997; 28: 1507-1517.
7. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence and survival. Secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996; 27: 373-380.

8. Collins R, McMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-298.
9. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Hustone-Alexander L, Rader D, et al. Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112-1120.
10. Bonita R, Scragg R, Stewart A, Jackson R, Beaglehole R. Cigarette smoking and risk of premature stroke in men and women. *Br Med J* 1986; 293: 6-8.
11. European Stroke Initiative. Stroke prevention by the practitioner. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9 (Suppl 4): 1-61.
12. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1998. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 1): S1-S89.
13. Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL. Supplement to the Guidelines for the management of transient ischemic attacks. A statement from the ad hoc committee on guidelines for the management of transient ischemic attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999; 30: 2502-2511.
14. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-713.
15. Prospective Studies Collaboration: cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647-1653.

16. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Henin D, Bousser MG, Hauw JJ. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992; 326: 221-225.
17. Executive Committee of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421-1428.
18. Castillo J. Fisiopatología de la isquemia cerebral. *Rev Neurol* 2000;30:459-464.
19. Ginsberg MD, Pulsinelli WA. The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke. *Ann Neurol* 1994;36:553-554.
20. Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:1056-1083.
21. Heiss WD, Graf R. The ischemic penumbra. *Curr Op Neurol* 1994;7:11-19.
22. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 1987 Nov; 76 (5): 465-79.
23. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 5): S4-S9.
24. Qiu Ch., Skoog I., Fratiglioni L. Occurrence and determinants of vascular cognitive impairment. En: Gauthier S., Erkinjuntti T. (Eds). *Vascular cognitive impairment*. Martinez Dunitz, London 2002;5:61-84.

25. Knopman, DS., Rocca, W.A., Cha, R.H., Edland, S.D., Kokmen, E. Incidence of vascular dementia in Rochester, Minn 1985-1989. Arch Neurol 2002; 59: 1065-1610.
26. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V., Hogan D.B., MacKnight C., McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Neurology 2000;54: 447-451.
27. Tatemichi TK, Desmond DW. Epidemiology of Vascular Dementia. En: Prohovnik I., Wade J., Knezevic S., Tatemichi T., Erkinjuntti T. Vascular dementia: Current concepts.: John Wiley & Sons, Chichester, 1996, Cap. 3, 40- 72..
28. Grace J., Nadler J.D., White D.A., Guilmette TJ., Giuliano A.J., Monsch A.U., Snow M.G., Folstein vs Modified Mini-Mental state examination in geriatric stroke. Stability, validity, and screening utility. Arch Neurol 1995; 52: 477-484.
29. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Vataja R., Kaste M. Dementia three months after stroke: Baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM;) cohort. Stroke 1997; 28: 785-792.
30. Tatemichi T., Desmond DW., Stern Y., Paik M., Sano M. Bagiella E. Cognitive impairment after stroke: Frequency, patterns and relationship to functional abilities. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57:202-207
31. Tatemichi TK, Sacktor N, Mayeux R. Dementia associated with cerebrovascular disease, other degenerative diseases, and metabolic disorders. En: Terry R.D., Katzman R., Bick K.L. (eds.): Alzheimer's disease. Raven Press, New York, 1994; 123-166

32. Henon H, Durieu I, Lucas C, Godefroy O, Pasquier F, Leys D. Dementia in stroke. *Neurology* 1996; 47: 852-853.
33. Erkinjuntti T. Types of multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* . 1987 Jun; 75 (6):391-9.
34. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A., Thijs L., Barbaskiene M.R., Babeanu S., et al. Systolic Hipertensión in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. *Arch Intern Med* 2002;162: 2046-2052
35. Meyer JS, McClintic KL, Rogers RL, Sims P, Mortel KF. A etiological considerations and risk factors for multi- infarct dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Dec; 51 (12): 1489- 97.
36. Parnetti L, Mecocci P, Santucci C, Gaiti A, Petrini A, Longo A, Cadini D, Caputo N, Signorini E, Senin U. Is multi-infarct dementia representative of vascular dementias? A retrospective study. *Acta Neurol Scand*. 1990 Jun; 81 (6): 484-7.
37. Tatemichi TK, Desmond DW, Paik M, Figueroa M, Gropen TI, Stern Y, Sano M, Remien R, Williams JB, Mohr JP, et al. Clinical determinants of dementia related to stroke. *Ann Neurol*. 1993 Jun;33(6):568-75.
38. Moroney JT, Bagiella E, Desmond W, Paik MC, Stern Y, Tatemichi TK. Cerebral hypoxia and ischemia in the pathogenesis of dementia after stroke. *Ann N Y Academy Sci* 1997; 826:433-436.
39. Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H, Osaki A, Hayashi M, Yamamoto Y. Coagulation activation in patients with Binswanger disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1104-1108.

40. Muñoz D.G., Histopathology. En: Bowler J.V. , Hachinski V.C., (Eds.). Vascular cognitive impairment. Presentable dementia. Oxford University Press, Oxford 2003;6: 57-75
41. Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology 2000; 54 (suppl 5): S10-S15.
42. Hommel M. Small artery occlusive disease. En: Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B (eds) Primer on cerebrovascular diseases. Academic Press, San Diego, 1997, cap. 84; 303-307.
43. García JH, Brown GG. 1992. Vascular dementia: Neuropathologic alterations and metabolic brain changes. J Neurol Sci 1992; 109: 121-131.
44. Loeb C. Dementia due to lacunar infarctions: A misnomer or a clinical entity. Eur Neurology 1995; 35: 187-192.
45. Tatemichi TK. How acute brain failure becomes chronic. A view of the mechanisms of dementia related to stroke. Neurology 1990; 40: 1652-1659.
46. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of old demented people. J Neurol Sci 1970; 11: 205-242.
47. Lawrence TK, Reed BR, Eberling JL et al. Effects of subcortical cerebral infarction on cortical glucose metabolism and cognitive function. Arch Neurol 1999; 56: 809-814.
48. De Reuck J., Decoo D., Marchau M., Santens P., Lemahieu I., Strijckmans K. Positron emission tomography in vascular dementia. J Neurol Sci 1998;154:55-61.

49. Nagata K., Kondoh Y., Atchinson R., Sato M., Satho Y., Watahiki Y., Hirata Y., Yokohama E. Vascular and metabolic reserve in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000 ;21 : 301-307.
50. Hachinski V.C., Lassen N.A., Marshall J. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974;2:207-210.
51. Marstrand J.R., Garde E., Rostrup E., Ring P., Rosenbaum S., Mortesen E.L., Larsson H.B. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. *Stroke* 2002; 33: 972-976.
52. Terborg C., Gora F., Weiller C., Röther J. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy. A study with near-infrared spectroscopy and transcranial doppler sonography. *Stroke* 2000; 31: 924-929.
53. Garcia J.H., Lassen N.A., Weiller C., Sperling B., Nakagawara J. Ischemic stroke and incomplete infarction. *Stroke* 1996;27: 761-765.
54. Hojer-Pedersen E, Petersen OF. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). Presentation of two cases. *Acta Med Scand.* 1987;221(4):409-12.
55. Judd BW, Meyer JS, Rogers RL, Gandhi S, Tanahashi N, Mortel KF, Tawaklna T. Cognitive performance correlates with cerebrovascular impairments in multi-infarct dementia. *J Am Geriatr Soc.* 1986 May;34(5):355-60.
56. Cummings JL, Benson DF. Vascular dementias. En: Cummings JL, Benson DF . *Dementia. A clinical approach.* Buterworth-Heiemann, Boston, 1992, cap. 5; 153-176.
57. Caplan LR. Binswanger's disease--revisited. *Neurology.* 1995 Apr;45(4):626-33.

58. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1965 Aug;15:774-84.
59. Brott T, Marler JR, Olinger CP, Adams HP Jr, Tomsick T, Barsan WG, Biller J, Eberle R, Hertzberg V, Walker M. Measurements of acute cerebral infarction: lesion size by computed tomography. *Stroke*. 1989 Jul;20:871-5.
60. Pullicino P, Nelson RF, Kendall BE, Marshall J. Small deep infarcts diagnosed on computed tomography. *Neurology*. 1980 Oct;30:1090-6.
61. Sulkava R, Erkinjuntti T. Vascular dementia due to cardiac arrhythmias and systemic hypotension. *Acta Neurol Scand*. 1987 Aug;76(2):123-8.
62. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*. 1982 Aug;32(8):871-6.
63. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1987 May-Jun;18(3):545-51.
64. Hommel M, Besson G, Le Bas JF, Gaio JM, Pollak P, Borgel F, Perret J. Prospective study of lacunar infarction using magnetic resonance imaging. *Stroke*. 1990 Apr;21(4):546-54.
65. Nee LE, Eldridge R, Sunderland T, Thomas CB, Katz D, Thompson KE, Weingartner H, Weiss H, Julian C, Cohen R. Dementia of the Alzheimer type: clinical and family study of 22 twin pairs. *Neurology*. 1987 Mar;37(3):359-63.
66. DeLong MR, Alexander GE, Mitchell SJ, Richardson RT. The contribution of basal ganglia to limb control. *Prog Brain Res*. 1986;64:161-74.

67. Cummings JL. Subcortical dementia. Neuropsychology, Neuropsychiatry, and Pathophysiology. Br J Psychiatry. 1986 Dec;149:682-97.
68. Baloh RW, Yue Q, Socotch TM, Jacobson KM. White matter lesions and disequilibrium in older people. I. Case-control comparison. Arch Neurol. 1995 Oct;52(10):970-4.
69. Baloh RW, Vinters HV. White matter lesions and disequilibrium in older people. II. Clinicopathologic correlation. Arch Neurol. 1995 Oct;52(10):975-81.
70. Thompson SM, Robertson RT. Organization of subcortical pathways for sensory projections to the limbic cortex. I. Subcortical projections to the medial limbic cortex in the rat. J Comp Neurol. 1987 Nov 8;265(2):175-88. Review.
71. Leuchter AF, Dunkin JJ, Lufkin RB, Anzai Y, Cook IA, Newton TF. Effect of white matter disease on functional connections in the aging brain. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994 Nov;57(11):1347-54.
72. Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. Stroke. 1986 Nov-Dec;17(6):1090-7.
73. Babikian VL, Kase C. Leukoencephalopathy in normal and pathologic aging. AJNR Am J Neuroradiol. 1987 Jul-Aug;8(4):734. No abstract available.
74. Vérin M, Rolland Y, Landgraf F, Chabriat H, Bompais B, Michel A, Vahedi K, Martinet JP, Tournier-Lasserre E, Lemaitre MH, et al. New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped

- tochromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Dec;59(6):579-85.
75. Arvanitakis Z, Hachinski V. Vascular cognitive impairment: What else do we need to learn?. En: Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS (eds.) *Alzheimer's disease*. Lippincott Williams & Wilkins 1999; cap. 10; 147-160
76. Gorelick PB, Chatterjee A, Patel D, Flowerdew G, Dollear W, Taber J et al. Cranial computed tomography observations in multi-infarct dementia. A controlled study. *Stroke* 1992; 23: 804-811.
77. Liu CK, Miller BL, Cummings JL, Mehninger CM, Golderg MA, Howng SL et al. A quantitative MRI study of vascular dementia. *Neurology* 1992; 42: 138-143.
78. Pantoni L, Garcia JH. Cognitive impairment and cellular/vascular changes in the cerebral white matter. *Ann N Y Acad Sci*. 1997 Sep 26;826:92-102.
79. Pullicino P, Benedict RHB, Capruso DX, Vella N, Withiam-Leitch S, Kwen PL et al. Neuroimaging criteria for vascular dementia. *Arch Neurol* 1996; 53: 723-728 .
80. Erkinjuntti T., Inzitare D., Pantoni L, Wallin A., Scheltens Ph., Rockwood K., Desmond D.W. Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia a solution? *Ann NY Acad Sci* 2000;903:262-272

81. Mäntyla R., Erkunjuntti T., Salonen O., Aronen H., Peltonen T., Pohjasvaara t., Standertskjold- Nordenstam C.G. Variable agreement between visual rating scales for white matter hyperintensities on MRI. Comparasion of 13 rating scales in a post-stroke cohort. Stroke 1997; 28:1614-1623.
82. Wahlund L.O., Barkohf F., Fazekas F., Bronge L., Augustin M., Sjogren M., Wallin A., Adar H., Leys D., Pantoni L., Pasquier F., Erkunjuntti T., Schektens P. European Task Force on Aged-Related White Matter Cahnges . A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. Stroke 2001; 32; 1318-1322.
83. Fazekas F., Englund E. White matter lesions . En: Gauthier S., Erkinjuntti T. Vascular cognitive impairment . Martin dunita, London 2002; 9: 135-144.
84. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S y col. 15 year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996; 347:1141-1145.
85. Longstreth W Jr, Manolio T, Arnold A y col. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. Stroke 1996; 27: 1274-1282.
86. Lawrence TK, Reed BR, Eberling JL et al. Effects of subcortical cerebral infarction on cortical glucose metabolism and cognitive function. Arch Neurol 1999; 56: 809-814.
87. Prohovnik I, Wu A. Investigation of vascular dementia patophysiology by functional neuroiaging. En: Prohovnik I, Wade J, Knezevic S, Tatemichi T, Erkinjuntti T. Vascular dementia: Current concepts. Chichester: John Wiley & Sons. 1996, cap. 9; 219-245.

88. Román GC, Goldstein M. A population-based study of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med*. 1993 Jul 1;329(1):63; author reply 64.
89. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*. 1992 Mar;42(3 Pt 1):473-80.
90. Teng EL, Wimer C, Roberts E, Damasio AR, Eslinger PJ, Folstein MF, Tune LE, Whitehouse PJ, Bardolph EL, Chui HC, et al. Alzheimer's dementia: performance on parallel forms of the dementia assessment battery. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1989 Dec;11(6):899-912.
91. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Ed. Washington D.C.: American Psychiatric Press. 1995.
92. World Health Organization. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. World Health Organization, Geneva, 1993.
93. Chui HC, Mack W, Jackson E, Mungas D, Reed BR, Tinklenberg J et al. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. A multicenter study of comparability and interrater reliability. *Arch Neurol* 2000; 57: 191-196.
94. Brun A. Pathology and pathophysiology of cerebrovascular dementia: pure subgroups of obstructive and hypoperfusive etiology. *Dementia* 1994; 5: 145-147.

95. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuk-araiosis: an ancient term for a new problem. *Can J Neurol Sci.* 1986;13: 533-534— Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leukaraiosis. *Arch Neurol.* 1987;44:21-23.
96. Binswanger O. Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. *Ber Klin Wochenschr* 1894;31:1102-5, 1137-9, 1180-6.
97. Alzheimer A. Die Seelenstörungen auf arteriosklerotischer Grundlage. *Allg Z Psychiat* 1902;59:695-701.
98. Marie P. Des foyers lacunaires de désintégration et différents autres états cavitaires du cerveau. *Rev Med* 1901;21:281-98.
99. Olszewski J. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy. *World Neurol* 1962;3:359-75 .
100. Babikian V, Ropper AH. Binswanger's disease: a review. *Stroke* 1987; 18:2-12.
101. Fisher CM. Binswanger's encephalopathy: a review. *J Neurol.* 1989;236:65-79.
102. Pellicer J-F, Poncet M. Binswanger's encephalopathy. In: Toole JF, ed. *Handbook of Clinical Neurology: Vascular disease, Part II.* Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science Publishers; 1989;10 (54):221-233.
103. Gray F, Dubas F, Rouiller E, Escourolle R. Leukoencephalopathy in diffuse hemorrhagic cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol.* 1985; 18:54-59.
104. Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann Neurol.* 1986;19:253-262.

105. Feigin I, Popoff N. Neuropathological changes late in cerebral edema: the relation ship to trauma, hypertensive disease and Binswanger,s encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1963;32:500-511.
106. Roman GC. Senile dementia of the Binswanger type: a vascular form of dementia in the elderly. *JAMA*. 1987;258:1782-1788.
107. Inzitare D, Mascalchi M- Leukoaraiosis: a reappraisal, I:CT studies. *Ital J Neurol Sci*. 1990;11:273-281.
108. Erkinjuntti T, Ketonen L, Sulkava R, Sipponen J, Vuorialho M, Iivanainen M. Do white matter changes on MRI and CT differentiate vascular dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50:37-42.
109. Kobari M, Meyer JS, Ichijo M, Oravez WT. Leukoaraiosis: correlation of MR and CT findings with blood flow, atrophy, and cognition. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990;11:273-281.
110. London E, de Leon MJ, George AE, Englund E, Ferris S, Gentes C, Reisberg B. Periventricular lucencies in the CT scans of aged and demented patients. *Biol Psychiatry*. 1986;21:960-962.
111. Inzitari D, Diaz F, Fox A, Hachinski VC, Steingart A, Lau C, Donald A, Wade J, Mulic H, Merskey H. Vascular risk factors and leuko-araiosis. *Arch Neurol*. 1987;44:42-47.
112. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1987;8:421-426.
113. Hershey LA, Modic MT, Greenough PG, Jaffe DF. Magnetic resonance imaging in vascular dementia. *Neurology*. 1987;37:29-36.

114. Kertesz A, Polk M, Carr T. Cognition and white matter changes on magnetic resonance imaging in dementia. *Arch Neurol*. 1990;47:387-391.
115. Mirsen TR, Lee DH, Wong CJ, Diaz JF, Fox AJ, Hachinski VC, Merskey H. Clinical correlates of white-matter changes on magnetic resonance imaging scans of the brain. *Arch Neurol*. 1991;48:1015-1021.
116. Almkvist O, Wahlund L-O, Andersson-Lundman G, Basun H, Bäckman L. White-matter hyperintensity and neuropsychological functions in dementia and healthy aging. *Arch Neurol*. 1992;49:626-632.
117. Schmidt R. Comparison of magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease, vascular dementia and normal aging. *Eur Neurol*. 1992;32:164-169.
118. Fazekas F, Alavi A, Chawluk JB, Zimmerman RA, Hackney D, Bilaniuk L, Rosen M, Alves WM, Hurtig HI, Jamieson DG, Kushner MJ, Reivich M. Comparison of CT, MR, and PET in Alzheimer's dementia and normal aging. *J Nucl Med*. 1989;30:1607-1615
119. Diaz JF, Merskey H, Hachinski VC, Lee DH, Boniferno M, Wong CJ, Mirsen TR, Fox H. Improved recognition of leukoaraiosis and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1991;48:1022-1025.
120. Blennow K, Wallin A, Uhlemann C, Gottfries CG. White-matter lesions on CT in Alzheimer patients: relation to clinical symptomatology and vascular factors. *Acta Neurol Scand*. 1991;83:187-193.
121. Lopez OL, Becker JT, Rezek D, Wess J, Boller F, Reynolds CF III, Panisset M. Neuropsychiatric correlates of cerebral white-matter radiolucencies in probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1992;49:828-834.

122. Wilson RS, Bennett D, Fox JH, Gilley DW, Huckman MS, Crame ACO, McCluney K, Geremia GK. Alzheimer's disease: prevalence and clinical significance of white-matter lesions on magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1988;24:160-161.
123. Bondareff W, Raval J, Colletti PM, Hauser DL. Quantitative magnetic resonance imaging and the severity of dementia in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1988;145:853-856.
124. McDonald WM, Krishnan KRR, Doraiswamy PM, Figiel GS, Husain MM, Boyko OB, Heyman A. Magnetic resonance findings in patients with early-onset Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 1991;29:799-810.
125. Bowen BC, Barker WW, Loewenstein DA, Sheldon J, Duara R. MR signal abnormalities in memory disorders and dementia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990;11:283-290.
126. Janota I, Mirsen TR, Hachinski VC, Lee DH, Merskey H. Neuropathological correlates of leuko-araiosis. *Arch Neurol*. 1989;46:1124-1128.
127. Waldemar G, Christiansen P, Larsson HBW, Høgh P, Laursen H, Lassen NA, Paulson OB. White matter magnetic resonance hyperintensities in dementia of the Alzheimer type: morphological and regional cerebral blood flow correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:1458-1465.
128. Harrell LE, Duvall E, Folks DG, Duke L, Bartolucci A, Conboy T, Callaway R, Kerns D. The relationship of high-intensity signals on magnetic resonance images to cognitive and psychiatric state in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1991;48:1136-1140.

129. Steingart A, Hachinski VC, Lau C, Fox AJ, Fox H, Lee D, Inzitari D, Merskey H. Cognitive and neurologic findings in demented patients with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (leuko-araiosis). *Arch Neurol*. 1987;44:36-39.
130. George AE, de Leon MJ, Gentes CI, Miller J, London E, Budzilovich GN, Ferris S, Chase N. Leukoencephalopathy in normal and pathologic aging, I: CT of brain lucencies. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986;7:561-566.
131. Rezek DL, Morris JC, Fulling KH, Gado MH. Periventricular white matter lucencies in senile dementia of the Alzheimer type and in normal aging. *Neurology*. 1987;37:1365-1368.
132. Erkinjuntti T, Sulkava R, Palo J, Ketonen L. White matter low attenuation on CT in Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr*. 1989;8:95-104.
133. Kozachuk WE, DeCarli C, Schapiro MB, Wagner EE, Rapoport SI, Horwitz B. White matter hyperintensities in dementia of Alzheimer's type and in healthy subjects without cerebrovascular risk factors: a magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol*. 1990;47:1306-1310.
134. Boone KB, Miller BL, Lesser IM, Mehringer CM, Hill-Gutierrez E, Goldberg MA, Berman NG. Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects: a threshold effect. *Arch Neurol*. 1992;49:549-554.
135. Tupler LA, Coffey CE, Logue PE, Djang WT, Fagan SM. Neuropsychological importance of subcortical white matter hyperintensity. *Arch Neurol*. 1992;49:1248-1252.

136. Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, Dusek T, Zach E, Reinhart B, Grieshofer P, Freidl W, Eber B, Schumacher M, Koch M, Lechner H. Neuropsychological correlates of MRI white matter hyperintensities: a study of 150 normal volunteers. *Neurology*. 1993;43:2490-2494.
137. Lindgren A, Roijer A, Rudling O, Norrving B, Larsson E-M, Eskilsson J, Wallin L, Olsson B, Johansson BB. Cerebral lesions on magnetic resonance imaging, heart disease, and vascular risk factors in subjects without stroke. *Stroke*. 1994;25:929-934.
138. Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout, van Harskamp F, Tanghe HLJ, de Jong PTVM, van Gijn J, Hofman A. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology*. 1994;44:1246-1252.
139. Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, Awad CA, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly, I: correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke*. 1986; 17:1084-1089.
140. Inzitare D, Giordano GP, Ancona AL, Pracucci G, Mascalchi M, Amaducci L. Leukoaraiosis, intracerebral hemorrhage, and arterial hipertensión. *Stroke* 1990; 21:1419-1423.
141. Cadelo M, Inzitare D, Pracucci G, Mascalchi M. Predictors of leukoaraiosis in elderly neurological patients. *Cerebrovascular Dis*. 1991; 1: 345-351.
142. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Hachinski VC, Fox AJ, Barnett HJM, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Lack of relationship between leukoaraiosis and carotid artery disease. *Arch Neurol*. 1995; 52:21-24.

143. Murray AD, Staff RT, Shenkin SD, Deary IJ, Starr JM, Whalley LJ. Brain white matter hyperintensities: relative importance of vascular risk factors in nondemented elderly people. *Radiology*. 2005; 237: 251–257.
144. De Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 2002; 125: 765–772.
145. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993; 43: 1683–1689.
146. Van Swieten JC, van den Hout JH, van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JH, van Gijn J. Paraventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly: a morphometric correlation with arteriosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain*. 1991;114:761-774.
147. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke*. 1997; 28: 652–659
148. Ropper A, Babikian V. Binswanger's disease: A review. *Stroke* 1987;18:2-12.
149. Revck G de, Crevits L. Pathogenesis of Binswanger chronic progressive subcortical encephalopathy. *Neurology* 1980;30:920-8.
150. Toghi H, Chiba K. Twenty-four hours variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke* 1991;22:603-8.
151. De Reuk J. The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions. *Eur Neurol*. 1971; 5:321-334.

152. Van den Bergh R. Centrifugal elements in the vasular pattern of the deep intracerebral blood supply . *Angiologica* 1969; 20:88-89.
153. Herholz H, Heidel W, Rackl A, Neubauer I, Steinbrich W, Pietrzyk U, Erasmi-Körber H, Heiss W-D. Regional cerebral blood flow in patients with leuko-araiosis and atherosclerotic carotid artery disease. *Arch Neurol*. 1990;47:392-396.
154. Isaka Y, Okamoto M, Ashida K, Imaizumi M. Decreased cerebrovascular dilatatory capacity in subjects with asymptomatic periventricular hyperintensities. *Stroke*. 1994;25:375-381.
155. Kawabata K, Tachibana H, Sugita M, Fukuchi M. A comparative I-123 IMP SPECT study in Binswanger's disease and Alzheimer's disease. *Clin Nucl Med*. 1993;18:329-336
156. Kawamura J, Meyer JS, Terayama Y, Weathers S. Leukoaraiosis correlates with cerebral hypoperfusion in vascular dementia. *Stroke*. 1991;22:609-614.)
157. Lizou LA, Kendall BE, Marshall J. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy: a clinical and radiological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981;44:294-304.
158. Itzer DL, Mahler ME, Cummings JL, Van Gorp WG, Hinkin CH, Brown C. Cortical abnormalities associated with subcortical lesions in vascular dementia: clinical and positron emission tomographic findings. *Arch Neurol*. 1995;52:773-780.

159. Meguro K, Hatazawa J, Yamaguchi T, Itoh M, Matsuzawa T, Ono S, Miyazawa H, Hishinuma T, Yanai K, Sekita Y, Yamada K. Cerebral circulation and oxygen metabolism associated with subclinical periventricular hyperintensity as shown by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 1990;28:378-383.
160. Fazekas F. Magnetic resonance signal abnormalities in asymptomatic individuals: their incidence and functional correlates. *Eur Neurol.* 1989;29:164-168.
161. De Cristofaro MT, Mascalchi M, Pupi A, Nencini P, Formiconi AR, Inzitari D, Dal Pozzo G, Meldolesi U. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy: single photon emission computed tomography-magnetic resonance imaging correlation. *Am J Physiol Imaging.* 1990;5:68-70.
162. Kawamura J, Meyer JS, Terayama Y, Weathers S. Leuko-araiosis and cerebral hypoperfusion compared in elderly normals and Alzheimer's dementia. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40:375-380.
163. Marstrand JR, Garde E, Rostrup E, Ring P, Rosenbaum S, Mortensen EL, Larsson HB. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. *Stroke.* 2002; 33: 972–976.
164. Yao H, Sadoshima S, Kuwabara Y, Ichiya Y, Fujishima M. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke.* 1990;21:1694-1699.
165. Yao H, Sadoshima S, Ibayashi S, Kuwabara Y, Ichiya Y, Fujishima M. Leukoaraiosis and dementia in hypertensive patients. *Stroke.* 1992;23:1673-1677.

166. De Reuck J, Decoo D, Strijckmans K, Lemahieu I. Does the severity of leukoaraiosis contribute to senile dementia? A comparative computerized and positron emission tomographic study. *Eur Neurol.* 1992;32:199-205).
167. Pantoni L, Garcia JH, Gutierrez JA. Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke.* 1996;27:1641-1647.
168. Hattori H, Takeda M, Kudo T, Nishimura T, Hashimoto S. Cumulative white matter changes in the gerbil under chronic cerebral hypoperfusion. *Acta Neuropathol (Berl).* 1992;84:437-442.
169. Kudo T, Takeda M, Tanimukai S, Nishimura T. Neuropathologic changes in the gerbil brain after chronic hypoperfusion. *Stroke.* 1993;24:259-265.
170. Ni J-W, Matsumoto K, Li H-B, Murakami Y, Watanabe H. Neuronal damage and decrease of central acetylcholine level following permanent occlusion of bilateral common carotid arteries in rat. *Brain Res.* 1995;673:290-296.
171. Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, Kimura J. Glial activation and white matter changes in the rat brain induced by chronic cerebral hypoperfusion: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol (Berl).* 1994;87:484-492.
172. Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: a review. *Stroke.* 1995;26:1293-1301.
173. Kahn K. The natural course of experimental cerebral infarction in the gerbil. *Neurology.* 1972;22:510-515.
174. Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. *Stroke.* 1979;10:267-272.

175. Kudo T, Tada K, Takeda M, Nishimura T. Learning impairment and microtubule-associated protein 2 decrease in gerbils under chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke*. 1990 Aug;21(8):1205-9.
176. Kurumatani T, Kudo T, Ikura Y, Takeda M. White matter changes in the gerbil brain under chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke*. 1998 May;29(5):1058-62.
177. Munoz DG, Hastak SM, Harper B, Lee D, Hachinski VC. Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. 1993; 50: 492–497 .
178. Akiguchi I, Tomimoto H, Suenaga T, Wakita H, Budka H. Blood-brain barrier dysfunction in Binswanger's disease: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1998; 95: 78–84.
179. Sahlas DJ, Bilbao JM, Swartz RH, Black SE. Clasmatodendrosis correlating with periventricular hyperintensity in mixed dementia. *Ann Neurol*. 2002; 52: 378–381.
180. Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke*. 2003; 34: 806–812.
181. Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ Jr, Manolio TA, Lefkowitz D, Jungreis C, Hirsch CH, O'Leary DH, Furberg CD. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2005; 36: 56–61.

182. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski V, Barnett HJ. Development and progression of leukoaraiosis in patients with brain ischemia and carotid artery disease. *Stroke*. 2003; 34: 1913–1916.
183. Inzitare D, Di Carlo AS, Mascalchi M, Pracucci G, Amaducci L. The cardiovascular outcome of patient with motor impairment and extensive leukoaraiosis. *Arch Neurol*. 1995; 52:687-691.
184. Van Swieten JC, Kapelle JL, Algra A, van Latum, JC, Koudstaal PJ, van Gijn J. Hypodensity of the cerebral white matter in patients with transient ischemic attack or minor stroke: influence on rate of subsequent stroke. *Ann Neurol* 1992;32: 177-183 .
185. Miyao S, Takano A, Teramoto J, Takahashi A. Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke*. 1992; 23: 1434–1438.
186. Chamarro A, Pujol J, Saiz A. Periventricular white matter lucencies in patients with lacunar stroke. *Arch Neurol* . 1997;54:1284-1288,
187. Metz RJ, Bogousslavsky J. Lacunar stroke. In Fisher M, Bogousslavsky J, eds. *Current Review of Cerebrovascular Disease*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Current Medicine:1999:85-92.
188. Wiszniewska M, Devuyst G, Bogousslavsky J, Ghika J, van Melle G. What is the significance of leukoaraiosis in patients with acute ischemic stroke? *Arch Neurol*. 2000 Jul;57(7):967-73.
189. Mäntylä R, Aronen HJ, Salonen O, et al. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and mechanism stroke. *Stroke*. 1999;30:2053-2058.

190. Erkinjuntti T, Gao F, Lee DH, Eliasziw M, Merskey H, Hachinski VC. Lack of difference in brain hypertensities between patients with early Alzheimer,s disease and control subjects. *Arch Neurol*. 1994;51:260-268.
191. Furuta A, Ishii N, Nishihara Y, Horie A. Medullary arteries in aging and dementia. *Stroke*. 1991; 22:442-446.
192. Ostrow PT, Millar LL. Pathology of small artery disease. *Adv Neurol*.1993; 62: 93-123. –15. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumenthal HT. An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. *Circulation*. 1962; 25: 663-673.
193. Román GC. White matter lesions and normal-pressure hydrocephalus: Binswanger's disease or Hakim syndrome? *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12:40-41.
194. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Leukoaraiosis in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1995;26:588-592.
195. Hendrie HC, Farlow MR, Austrom Guerriero M, Edwards MK, Williams MA. Foci of increased T2 signal intensity on brain MR scans of healthy elderly subjects. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1989;10:703-707.
196. Hunt AL, Orrison WW, Yeo RA, Haaland KY, Rhyne RL, Garry PJ, Rosenberg GA. Clinical significance of MRI white matter lesions in the elderly. *Neurology*. 1989;39:1470-1474.
197. Zubenko GS, Sullivan P, Nelson JP, Belle SH, Huff J, Wolf GL. Brain imaging abnormalities in mental disorders of late life. *Arch Neurol*. 1990;47:1107-1111.

198. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F, Freidl W, Niederkorn K, Lechner H. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter: a comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol.* 1992;49:825-827.
199. Duara R, Barker W, Loewenstein D, Pascal S, Bowen B. Sensitivity and specificity of positron emission tomography and magnetic resonance imaging studies in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Eur Neurol.* 1989;29:9-15.
200. Austrom Guerriero M, Thompson RF Jr, Hendrie HC, Norton J, Farlow MR, Edwards MK, Dean R. Foci of increased T2 signal intensity in MR images of healthy elderly subjects: a follow-up study. *J Am Geriatr Soc.* 1990;38:1133-1138.
201. Matsubayashi K, Shimada K, Kawamoto A, Ozaka T. Incidental brain lesions on magnetic resonance imaging and neurobehavioral functions in the apparently healthy elderly. *Stroke.* 1992;23:175-180.
202. Sarpel G, Chaundry F, Hindo W. Magnetic resonance imaging of periventricular hyperintensity in a Veterans Administration hospital population. *Arch Neurol.* 1987;44:725-728.
203. Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, Saunders WB, Weiner RD. White matter hyperintensity on magnetic resonance imaging: clinical and neuroanatomic correlates in the depressed elderly. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1989;1:135-144.
204. Hijdra A, Verbeeten B Jr, Verhulst JAPM. Relation of leukoaraiosis to lesion type in stroke patients. *Stroke.* 1990;21:890-894.

205. Sullivan P, Pary R, Telang F, Rifai AH, Zubenko GS. Risk factors for white matter changes detected by magnetic resonance imaging in the elderly. *Stroke*. 1990;21:1424-1428.
206. Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability. The LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology*. 2005;24 (1-2):51-62.
207. Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, Asplund K, Chabriat H et al. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 21 (5-6):315-22.
208. Kase CS. Enfermedad vascular hipertensiva y microcirculación cerebral. *Neurología* 1999;14(Supl 2):22-30- . Caplan LR. Binswanger's disease - Revisited. *Neurology* 1995;45:626-33.
209. Lotz PR, Ballinger WE Jr, Quisling RG. Subcortical arterioesclerotic encephalopathy: CT spectrum and pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986;7:817-822.
210. Goto K, Ishii N, Fukasawa H. Diffuse white-matter disease un the geriatric population: a clinical, neuropathological, and CT study. *Radiology*. 1981;141:687-695) Bowler J, Hachinski VC. Vascular dementia. In: Ginsberg MD, Bogousslavsky J. Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Cerebrovascular disease*; 1998: 1126-1144.
211. Van Zanten M, Boiten J, Kessels F, Lodder J. Significant progression of white matter lesions and small deep (lacunar) infarctions in patients with stroke. *Arcg Neurol*. 1996;53:650-655.

212. Boiten J, Lodder J, Kessels F. Two clinically distinct lacunar entities? A hypothesis. *Stroke* 1993;24:652-66.
213. Mas JL, Dilouya A, De Recondo J. A familial disorder with subcortical ischemic strokes, dementia, and leukoencephalopathy. *Neurology* 1992;42:1015-9.
214. Leifer D, Buonanno FS, Richardson EP Jr. Clinicopathologic correlations of cranial magnetic resonance imaging of periventricular white matter. *Neurology*. 1990; 40: 911-918.
215. Naka H., Nomura E., Takahashi T., Wakabayashi S., Kajikawa H., Kohriyama T., Mimori Y., Matsumoto M. Plasma total homocysteine levels are associated with advanced leukoaraiosis but not with asymptomatic microbleeds on T2-weighted MRI in patients with stroke. *European Journal of Neurology*. Volume r;pag 261. March 2003.
216. Loizou LA, Jefferson JM, Smith WT. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's type) and cortical infarcts in a young normotensive patient. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982; 45: 409-417.
217. Ma K- C, Lundberg PO, Lilja A, Olsson Y. Binswanger's disease in the absence of chronic arterial hypertension : a case report with clinical, radiological and immunohistochemical observations on intracerebral blood vessels . *Acta Neuropathol (Berl)*.1992;83:434-439.
218. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992; 10:875-878.

219. Ginnanneschi A, Marinoni M, Inzitare D, Amaducci L. Blood pressure monitoring in patients with leukoaraiosis. *Neurology*. 1992; 42 (suppl 3):273.
220. McQuinn BA, O'Leary DH. White matter lucencies on computed tomography, subacute arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger type). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984; 47:754.
221. Martínón M, Ginanneschi A, Ancona AL, Modesti PA, Piccininni M, Inzitare D. Orthostatic transcranial Doppler variations in patients with leukoaraiosis. *Neurology*. 1991; 41 (suppl 1): 123.
222. Matsushita K, Kuriyama Y, Nagatsuka K, Nakamura M, Sawada T, Omae T. Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autorregulation in hypertensive patients. *Hypertension*. 1994; 23: 565-568.
223. Hesitad DD, Mayhan WG, Coyle P, Baumbach GL. Impaired dilatation of cerebral arteriales in chronic hypertension. *Blood Vessels*. 1990;27:258-262.
224. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients: the modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation*. 1976;53:720-727.
225. Miller JD, Bell BA. Cerebral blood flow variations with perfusion pressure and metabolism. In: Word JH, ed. *Cerebral blood Flow: Physiological and Clinical Aspects*. New York, NY: McGraw-Hill Book Co; 1987: 119-129.

226. Symon L, Pastzor E, Dorsch NWC, Branston NM. Physiological responses of local areas of the cerebral circulation in experimental primates determined by the method of hydrogen clearance. *Stroke* 1973;4:632-642.
227. Young RSK, Hernandez MJ, Yagel SK. Selective reduction of blood flow to white matter during hypotension in new born dogs: a possible mechanism of periventricular leukomalacia. *Ann Neurol*. 1982; 12: 445-448.
228. De Leeuw F-E, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JCM, Hoffman A, van Gijn, et al. A follow-up study of blood pressure and cerebral white matter lesions. *Ann Neurol* 1999;46:827-33.
229. DeCarli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Garner J, Jack L, Carmelli D. Predictors of brain morphology for the men of the NHLBI Twin Study. *Stroke*. 1999; 30: 529–536.
230. Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, Massaro J, Seshadri S, D'Agostino RB, DeCarli C. Stroke Risk Profile Predicts White Matter Hyperintensity volume. *Stroke* 2004;35:1857.
231. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole J, Bryan N, Burke G, Shahar E, Nieto J, Mosley T, Heiss G. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC Study. *Neuroepidemiology*. 1997; 16: 149–162,
232. Yiloski A, Erkinjuntti T, Raininko R, Sarna S, Sulkava R, Tilvis R. White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly. *Stroke*. 1995;26:1171-1177.

-
233. Leys D, Englund E, Del Ser T, Inzitare D, Fazekas F, Borstien N et al. White matter changes in stroke patients: relationship with stroke subtype and outcome. *Eur Neurol* 1999;42:67-75.
234. Ginsberg MD, Hedley-Whyte ET, Richardson EP. Hypoxic-ischemic leukoencephalopathy in man. *Arch Neurol* 1976 ;33:5-14.
235. Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Shiozaki T, Nishizawa S, Konishi J, Shio H, Kimura J. Brain arteriolosclerosis and hemodynamic disturbance may induce leukoaraiosis. *Neurology*. 1999 Nov 10;53(8):1833-8.
236. Fazekas F, Niederkorn K, Schmidt R, Offenbacher H, Horner S, Bertha G, Lechner H. White matter signal abnormalities in normal individuals: correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors. *Stroke*. 1988;19:1285-1288.
237. Heinden W, Steinbrich W, Rackl A, Herholz K, Friedmann G, Heiss WD. Ischemic white brain matter lesions in MRI: correlation of PET measurements of regional cerebral blood flow. In: Book of abstracts, Sixth Annual Meeting and Exhibition of the SMRN, New York. Berkeley, Calif: Society of Magnetic resonance in Medicine;1987:165.
238. Masawa N, Yoshida Y, Yamada T, Joshita T, Sato S, Mihara B. Morphometry of structural preservation of tunica media in aged and hypertensive human intracerebral arteries. *Stroke*. 1994; 25:122-127.
239. Bradley WG Jr, Whittemore AR, Watanabe AS, Davis SJ, Teresi LM, Homyak M. Association of deep white matter infarction with chronic communicating hydrocephalus: implications regarding the possible origin of normal-pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12:31-39.

240. Breteler MMB, van Amerongen NM, van Swieten JC, Claus JJ, Grobbee DE, van Gijn J, Hofman A, van Harskamp F. Cognitive correlatos of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging: the Róterdam Study. *Stroke*. 1994;25:1109-1115.
241. Stewart PA, Magliocco M, Hayakawa K, Farrel CL, Del Maestro RF, Girvin J, Kaufmann JCE, Vinters HV, Gilbert J. A quantitative analysis of blood-brain barrier ultrastructure in the aging human. *Microvasc Res*. 1987;33:270-282.
242. Pantoni L, Inzitari D, Pracucci G, Lolli F, Giordano G, Bracco L, Amaducci L. Cerebrospinal fluid proteins in patients with leucoaraiosis: possible abnormalities in blood-brain barrier function. *J Neurol Sci*. 1993;115:125-131.
243. Earnest MP, Fahn S, Karp JH, Rowland LP. Normal pressure hydrocephalus and hypertensive cerebrovascular disease. *Arch Neurol*. 1974;31:262-266.
244. Graff-Radford NR, Godersky JC. Idiopathic normal pressure hydrocephalus and systemic hypertension. *Neurology*. 1987;37:868-871.
245. Feigin I, Popoff N. Neuropathological changes late in cerebral edema: the relation ship to trauma, hypertensive disease and Binswanger,s encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1963;32:500-511.
246. Kobayashi H, Magnoni MS, Govoni S, Izumi F, Wada A, Trabucchi M. Neuronal control of brain microvessel function. *Experientia*. 1985;41:427-434.
247. Nag S. Cerebral changes in chronic hypertension: combined permeability and immunohistochemical studies. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1984;62:178-184.

248. Stochdorph O, Meessen H. Die arteriosklerotische und die hypertonische Hirnerkrankung. *Handbuch d spez path Anat u Histol*. 1957;13/1B:1465-1510.
249. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Anderson RL. Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis. *Radiology*. 1995;194:469-476.
250. Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia?. *J Neurol* 1997;244:135-42) (Guttman CRG, Benson R, Warfield SK, Wei X, Anderson M, Hall C, et al. White matter abnormalities in mobility –impaired older persons. *Neurology* 2000;54:1277-83.
251. Briley DP, Haroon S, Sergeant SM, Thomas S. Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality?. *Neurology* 2000;54:90-4.
252. Guttman CRG, Benson R, Warfield SK, Wei X, Anderson M, Hall C, et al. White matter abnormalities in mobility –impaired older persons. *Neurology* 2000;54:1277-83.
253. Román GC. On the history of lacunes, etat criblé, and the white matter lesions of vascular dementia. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (Suppl 2):1-6.
254. Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann Neurol*. 1986;19:253-262.
255. Leys D, Pruvo JP, Parent M, Vermersch P, Soetaert G, Steinling M, Delacourte A, Défossez A, Rapoport A, Clarisse J, Petit H. Could Wallerian degeneration contribute to "leuko-araiosis" in subjects free of any vascular disorders? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:46-50.

256. Meyer JS, Takashima S, Terayama Y, Obara K, Muramatsu K, Weathers S. CT changes associated with normal aging of the human brain. *J Neurol Sci.* 1994;123:200-208.
257. Mantyla R, Erkinjuntti T, Salonen O, Aronen H, Peltonen T, Pohjasvaara T et al. Variable Agreement Between Visual Rating Scales for White Matter Hyperintensities on MRI. *Stroke* 1997; 28:1614-23.
258. Wahlund L.O., Barkhof F., Fazekas F., Bronge L., Augustin M., Sjögren M, et al. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke.* 2001;32:1318-1322.
259. Pantoni L., Simoni M., Pracucci G., Schmidt R., Barkhof F., Inzitare D. Visual Rating Scales for Age-Related white Matter Changes (Leukoaraiosis). *Stroke.*2002;33:2827-2833.
260. Kapeller P. Barber R., Vermeulen R.J., Ader H. , Scheltens P., Freidl W. , et al. Visual Rating of Age-Related White Matter Changes on Magnetic Resonance Imaging. Scale Comparision, Interrater agreement, and Correlations With Quantitative Measurements. *Stroke.* 2003;34:441-445.
261. Briley DP, Haroon S, Sergeant SM, Thomas S. Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality?. *Neurology* 2000;54:90-4.
262. Inzitare D, Cadelo M, Marranci ML; Pracucci G, Pantoni L. Vascular deaths in elderly neurological patients with leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatric* 1997; 62:177-81.
263. Miyao S, Tano A, teramoto J, Takahashi A,. Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction . *Stroke.* 1992;23:1434-1438..

264. The Stroke prevention in reversible ischemia trial (SPIRIT) Study group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42: 857-65.
265. Gray. *Anatomia*. Willians and Warwick. 1992;115-284.
266. Wigglesworth JS, Pape KE. An integrated model for haemorrhagic and ischaemia lesions in the newborn brain. *Early Hum Dev*. 1978 Jul;2 (2):179-99.
267. Takashima S, Tanaka K. Microangiography and vascular permeability of the subependymal matrix in the premature infant. *Can J Neurol Sci*. 1978 Feb;5(1):45-50.
268. LE Hambleton G, Wigglesworth JS. Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child*. 1976 Sep;51(9):651-9.
269. Wigglesworth JS. Brain development and the structural basis of perinatal brain damage. *Mead Johnson Symp Perinat Dev Med*. 1980;(17):3-10.
270. Pasternak JF, Groothuis DR, Fischer JM, Fischer DP. Regional cerebral blood flow in the newborn beagle pup: the germinal matrix is a "low-flow" structure. *Pediatr Res*. 1982 Jun;16(6):499-503.
271. Guihard-Costa AM, Larroche JC. Growth velocity of some fetal parameters. I. Brain weight and brain dimensions. *Biol Neonate*. 1992;62(5):309-16.
272. Trommer BL, Groothuis DR, Pasternak JF. Quantitative analysis of cerebral vessels in the newborn puppy: the structure of germinal matrix vessels may predispose to hemorrhage. *Pediatr Res*. 1987 Jul;22(1):23-8.
273. Duke Elder. *Retinal circulation*. W.S. Wimpton, London. 1961; 363-377.

274. Simon and Goldstein N.Y. State J. Med. 1935; 35: 901.
275. Weiter JJ, Schachar RA, Ernest JT. Control of intraocular blood flow, I. Intraocular pressure. Invest. Ophthalmol.1973;12:327-331.
276. Feke GT, Tagawa H, Deupree DM, goger DG, Sebag J, weiter JJ. Blood flor in the normal human retina. Invest. Ophtalmol. Vis. Sci.1989;30:58-65.
277. Michelson G, Jarazny J. Relationship between ocular pulse pressures and retinal vessel velocities. Ophthalmology. 1997;104:664-671.
278. Eberli B, Riva CE, Feke GT. Mean circulation time of fluorescein in retinal vascular segments. Arch. Ophthalmol. 1979;97:145-148.
279. Alm A, Hill A. Ocular and optic nerve blood at normal and increased intraocular pressures in monfeys (Macaca lrus): A study with radioactively labelled microspheres including flow determination in brain and some other tissues. Exp. Eye Res. 1973;15:15-29)
280. Alm A. Ocular circulation. In: Hart WM, ed. Adler's physiology of the eye. St Louis: Mosby- Year Book. 1992:198-227.
281. Welter JJ, Schachar RA, Ernest JT. Control of intraocular blood flow, II. Effects of Sympathetic tone. Invest. Ophthalmol.1973;12:332-334.
282. Potes AM. An hipótesis of macular disease. Trans. Am. Acad. Ophthalmol.Otolaryngol.1966;70:1058-1062.
283. Ernest JT. The effects of systolic hipertensión on rhesus monkey eyes after ocular sympathectomy. Am. J. Ophthalmol.1977;84:341-344.

284. Laties AM, Jacobwitz D. A comparative study of the autonomic innervation of the eye in monkey, cat and rabbit. *Anat.Rec.*1996;156:383-396.
285. Feke GT, Zuckerman R. Green GJ, Weiter JJ. Responses of human retinal blood flow to light and dark. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*1983;24:136-141.
286. Daniel G. Vaughan, Taylor Asbury y Paul Riordan-Eva. *Oftalmología General*. Editorial El Manual Moderno S.A. México 1997: 49-224.
287. Kanski. *Oftalmología Clínica* 4 ° edc. 407-435
288. S.J. Ryan, *Retina*, Third Edition, Volume Two, Chapters 78-79, Mosby.
289. D. Pavan-Langston, *Manual of Ocular Diagnosis and Therapy*, p. 159-160, Fourth Edition, Little, Brown, 1996.
290. Tso MOM, Jampol LM. Pathophysiology of hypertensive retinopathy, *Ophthalmology* 1982; 89: 1132-45.
291. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension:their course and prognosis. *Am J Med Sci.*1939;191:332.
292. Hayreh SS. Classification of hypertensive fundus changes and their order of appearance. *Ophthalmologica* 1989; 198(4): 247-60.
293. Binaghi M. Rétinopathie hypertensive. Diagnostic, évolution, pronostic. *Rev Prat* 1992; 42 (6): 777-9.
294. Wagener HP, Clay GE, Gipner GF. Classification of retinal lesions in the presence of vascular hypertension. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1947; 45: 57-73.

295. Dodson PM, Lip GYH, Eames SM, Gibson JM and Beevers DG. Hypertensive retinopathy: a review of existing classification systems and a suggestion for a simplified grading system. *Journal of Human Hypertension* 1996; 10: 93-98.
296. Hayreh SS. Duke-elder lecture. Systemic arterial blood pressure and the eye. *Eye* 1996; 10 (Pt 1):5-28.
297. Alfonso Sánchez J, Fernández-VegaSanz L. Retinopatía hipertensiva. "En"FOCO. Pharma Consult, S.A.; 1989-1990,19-26.
298. Wong TY, Klein R, Klein BEK, Tielsch JM, Hubbard LD, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relations with hypertension, cardiovascular diseases and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001;46:59-80.
299. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, PinskyJL, Klein R. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol.* 1999 Aug 1;150(3):263-70.
300. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2003;34:1126-1129.
301. Kwa VI, van der Sande JJ, Stam J, Tijmes N, Vrooland JL. Retinal arterial changes correlate with cerebral small-vessel disease. *Neurology.* 2002;59:1536-1540.
302. Goto I, Kimoto K, Katsuki S, Mimatsu T, Ikui H. Pathological studies on the intracerebral and retinal arteries in cerebrovascular and noncerebrovascular diseases. *Stroke.* 1975;6:263-269.

303. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, Sharrett AR, Davis MD, Cai J. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology*. 1999 Dec;106(12):2269-80).
304. Kagan A, Aurell E, Dobree J. A note of signs in the fundus oculi and arterial hipertensión: convencional assessment and significance. *Bull World Health Organ* 1996; 34:955-60.
305. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophtalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989; 1:1103-06.
306. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, et al. A study of the usefulness of optic fundi examination of hypertensive patients in a clinical setting. *Hum Hypertens* 1995; 9: 547-51.
307. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, Wofford MR. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001; 358:1134-40.
308. Cockburn DM. Signs and symptoms of stroke and impending stroke in a series of optometric patients. *Am J Optom Physiol Opt*. 1983 Sep;60(9):749-53.
309. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH; ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA*. 2002 Jul 3;288(1):67-74.

-
310. Harju M, Tuominen S, Summanen P, Viitanen M, Pöyhönen M, Nikoskelainen E, Kalimo H, Kivelä T. Scanning Laser Flowmetry Shows Reduced Retinal Capillary Blood Flow in CADASIL. *Stroke*. 2004;35:2449-2452.
 311. Marcus ML, Chilian WM, Kanatsuka H, Dellsperger KC, Eastham CL, Lamping KG. Understanding the coronary circulation through studies at the microvascular level. *Circulation*. 1990; 82: 1-7) (Chilian WM. Coronary microcirculation in health and disease: summary of an NHLBI workshop. *Circulation* 1997; 95:522-528.
 312. Lammie GA, Brannan F, Slattery J, Warlow C. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease: an autopsy study. *Stroke* 1997;28:2222-29.
 313. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and anti oxidants. *Stroke* 1999; 30:2535-40.
 314. Garner A, Ashton N, Tripathi R, Kohner EM, Bulpitt CJ, Dollery CT. Pathogenesis of hypertensive retinopathy: an experimental study in the monkey. *Br J Ophthalmol*. 1975; 59 :3-44.
 315. Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population based study: the Rotterdam Study. *Neurology*. 1994; 44:1246-1252.
 316. Van Swieten JC, Geyskes GG, Derix MMA, Peck BM, Romos LMP, van Gijn J. Hypertension in the elderly associated with white matter lesions and cognitive decline. *Ann Neurol*. 1991; 30: 825-830.
 26. Goldstein IB, Bartzokis G, Hance DB, Shapiro D. Relationship between blood pressure and subcortical lesions in healthy elderly people. *Stroke*. 1998; 29: 765-772 27.

317. Liao D, Cooper L, Cai J, et al, for the Atherosclerosis in Communities Study. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment and its control: the ARIC Study. *Stroke* 1996;27:2262-2227
318. Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besancon V, et al. Longitudinal study of bloos pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology*. 2001; 56: 921-926).
29. Perros P, Deary IJ; Sellar RJ, BEST JJ; Frier BM. Brain abnormalities demostrated by magnetic resonance imaging in adult IDDM patients with and without a history of recurrent severe hypoglycaemia. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1013-1018)
319. Tien Yin Wong, Ronald Klein, A. Richey Sharret, David J. Couper, Barbara Klein, Duan-Ping Liao, Larry D. Hubbard, Thomas H. Mosley. Cerebral White Matter Lesions, Retinopathy, and Incident Clinical Stroke. *JAMA*. 2002; 288:67-74.
320. Zhu L, Fratiglioni L, Guo Z, Agüero-Torres H, Winblad B, Viitanen M. Association of stroke with dementia, cognitive impairment, and functional disability in the very old: a population- based study. *Stroke*. 1998; 29: 2094-2099.
321. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, McKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment : Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology*. 2000; 54:447-451.
322. Hachinski V, Muñoz DG. Cerebrovascular pathology in Alzheimer,s disease: cause, effect or epiphenomenon? *Ann N Y Acad Sci*. 1997; 826:1-6.

323. Hachinski V, Muñoz D. Vascular factors in cognitive impairment : where are we now? *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 903: 1-5.
324. De la Torre JC, Mussivand T. Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer,s disease? *Neurol Res.* 1993; 15: 146-153.
325. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expresión of Alzhheimer,s disease: the Nun Study. *JAMA* 1997;227:813-817).
326. Skoog I, Lernfeldt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15- year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet.*1996; 347:1141-1145.
327. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly: EVA Study Group: *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology.*1999;53:1948-1952.
328. Knopman D, Boland LL; Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, McGovern P, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-age adults. *Neurology.*2001;56:42-48.
329. Ott A, Slioter AJ, Hofman A, van Harskamp F, Witteman JC, Van Broeckhoven C, van Duijn CM, Breteler MM. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population.based cohort study: the Rotterdam study. *Lancet* 1998: 351:1840-1843.
330. Miyakawa T, Uehara Y, Desaki J, Kimura T, Kuramoto R. Morphological changes of microvessels in the brain with Alzheimer,s disease. *Jpn J Psychiatry Neurol.*1988;42:819-824)

331. Fischer VW, Siddiqi A, Yusufaly Y. Altered angioarchitecture in selected areas of brains with Alzheimer,s disease. *Acta Neuropathol (Ber)*.1990;79:672-679.
332. Weinstwn HC, hijdra A, van Royen EA, Derix MM. Determination of cerebral blood flor bt SPECT : avaluable tool in the investigation of dementia? *Clin Neurol Neurosurg*.1989; 91:13-19.
333. Tso MoM, Jamplo LM. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology*.1982;89:1132-1135.
334. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Gazhi-Birry HS, Reboussin DM.. Cerebral microvascular alterations in aging, leukoaraiosis, and Alzheimer`s disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;826:103-116.
335. Kalaria RN. The blood- brain barrier and cerebral microcirculation in Alzheimer`s disease. *Cerebrovasc. Brain Metab Rev*. 1992; 4:226-260.
336. Devasenapathy A, Hachinski VC. Vascular cognitive impairment. *Curr Treat Options Neurol*. 2000;2:61-72.
337. Chovanian AV, Bakris GL, Black HR,Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Rocella EJ and the Natioanl High blob pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Join National Comite on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2571.
338. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCPE) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III), *JAMA* 2001;285; 2486-2479.

339. Folstein M, Folstein S , Mc Hugh P. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiat Res,1975; 12: 189-198.
340. Blesa R., Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, Sol J,Peña- Casanova J, NORMACODEM Group. Clinical validity of the “mini-mental state”for Spanish speaking communities. Neuropsychologia 2001;39:1150-1157.
341. Blesa R et al. Neuropsychologia 2001;39:1150-7
342. M. Powell Lawton,Elaine M . Brody. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist, 1969, 9: 179-186.
343. Paul RH, Cohen RA, Moser D, et al: Performance on the Mattis Dementia Rating Scale in patients with vascular dementia: relationships to neuroimaging findings. J Geriatr Psychiatry Neurol 2001; 14:33-36.
344. Cahn DA, Malloy PF, Salloway S, et al: Subcortical hyperintensities on MRI and activities of daily living in geriatric depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1996; 8:404-411.
345. Larry D. Hubbard, Rosemary J. Brothers, William N King at al. Ophthalmology 1999; 106:2269-2280) (Klein R, Klein BE, Moss SE. The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the Beaver Dam Eye Study. Trans Am Ophthalmol Soc 1997; 95: 329-48
346. Schei HG. Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. Arch Ophthalmol 1953: 49: 117-3.
347. Scheneider R, Rademacher M, Wolf S. Lacunar infarcts and white matter attenuation : ophthalmologic and microcirculatory aspects of the pathophysiology. Stroke.1993;24:1874-79.

348. Korber N, Schneider R, Rademacher M, Wolf S. Circulatory parameters of the retina in patients with lacunar stroke. *J Neurol* 1986; 233:30-33.
349. Svardsudd K, Wedel H, Aurell E, Tbbilin G. Hypertensive eye ground changes. *Acta Med Scand.* 1978; 204:159-167
350. Kwa VI, van der Sande JJ, Stam J, Tijmes N, Vrooland JL. Retinal arterial changes correlate with cerebral small-vessel disease. *Neurology* 2002; 59:1536-1540
351. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Patti A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a ratioanle based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat.* 2005; 206:319-348
352. Goto I, Kimoto K, Katsuki S, Mimatsu T, Ikui H,. Pathological studies on the intracerebral and retinal arteries in cerebrovascular and noncerebrovascular diseases. *Stroke.* 1975;6:263-269
353. Lawton S. Cooper , tien Y. Wong, Ronald Klein, A. Richey Sharrett, Nick Bryan; Larry D. Hubbard; David J. Couper; Gerardo Heiss; Paul D. Sorlie. Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction. *Stroke* 2006;37;82-86
354. Wong TY. Is retinal photography useful for evaluating stroke risk?. *Lancet Neurol.*2004;3:179-183
355. Longstreth W Jr, Larsen EK, Klein R, Wong TY, Sharret AR, Lefkowitz D, Manolio TA. Associations between findings on cranial magnetic resonance imaging and retinal photography in the elderly: yhe Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 2007;165 (1):78-84

-
356. Hyung –Min Kwon, Beom Joon Kum, Joo Youn Oh, Sang Jin kim, Seung-Hoon Lee, Byung-Hee Oh, Byung-Woo Yoo. Retinopathy as an indicator of silent brain infarction in asymptomatic hypertensive subjects. *Journal of the Neurological sciences*. 2007. Vol 252,Iss 2; 159-162
357. Manolio TA, Olson J, Longstreth WT. Hypertension and cognitive function: pathophysiologic effects of hypertension on the brain. *Curr Hypertens Rep*. 2003 Jun;5(3):255-61).
358. Tekin O, Cukur S, Uraldi C, Işık B, Ozkara A, Kurtaran H, Catal F, Ustün I. Relationship between retinopathy and cognitive impairment among hypertensive subjects. A case-control study in the ankara-pursaklar region. *Eur Neurol*. 2004;52(3):156-61. Epub 2004 Nov 2.
359. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Nieto FJ, Boland LL, Couper DJ, Mosley TH, Klein BE, Hubbard LD, Szklo M. Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2002; 33: 1487–1492.
360. Baker ML, Marini Larsen EK, Kuller LH, Klein R, Klein BE, Siscovick DS, Bernick C, Manolio TA, Wong TY. Retinal microvascular signs , cognitive function, and dementia in older persons: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 2007; 38 (7): 2041-7
361. Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, Tomiyama M, Yoshi M, Matagoshi T, Horio T, Kawano Y. Diagnostic value of carotide intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2004 Jan; 18 (1), 17-23.
362. J H Fu , C Z Lu, Z Hong, q Dong, Y Luo, KS Wong. Extent of white matter lesions is related to acute subcortical infarcts and predicts further stroke risk in patients with first ever ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 793-796.

363. H Henon, P Vrolyandt, I. Durieu, F Pasquier, D. Leys. Leukoaraiosis more than dementia is a predictor of stroke recurrence. *Stroke* 2003; 34:2935-2940
364. Izitare D. Leukoaraiosis : an independent risk factor for stroke?. *Stroke*. 2003. Aug; (34):2067-71.
365. Briley DP, Haroon S, Sergeant SM, Thomas S. Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? *Neurology* 2000;54:90-4.
366. Teingart A, Hachinski VC, Lau C, Fox AJ, Diaz F, Cape R, Lee D, Inzitare D, Merskey H. Cognitive and neurologic findings in subjects with diffuse whitw matter lucencies on computed tomographic scan (leuko-araiosis). *Arch Neurol*. 1987;44:32-35.
367. Yliloski R, Yliloski A, erkinjuntti T, Sulkava R, Raninko R, Tilvis R. White mttter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed n mental processing. *Arch. Neurol*. 1993;50:818-824
368. Fukui T, Sugita K, Sato Y, Takeuchi T, Tsukagoshi H. Cognitive functions in subject with incidental cerebral hyperinyrsities. *Eur Neurol*.1994;34:272-276.
369. Gupta SR, Naheedy MH, Young JC, Ghobrial M, Rubino FA, hindo W. Periventricular white matter changes and dementia: clinical, neuropsychological, radiological, and pathological correlation. *Arch Neurol*. 1998; 45: 637-641
370. Breteler MMB, van Amerongen NM, van Switen JC, Claus JJ, Grobbee DE, van Gijn J, Hofman A, van Harskamp F. Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging: the Rotterdam Study. *Stroke*.1994;25:1109-1115

371. Matsubayashi K, Shimada K, Kawamoto A, Ozaka T. Incidental brain lesions on magnetic resonance imaging and neurobehavioral functions in the apparently healthy elderly. *Stroke* 1992;23: 175-180
372. Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, Awad CA, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly, I: correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke*.1986;17:1084-1089.
373. Briley DP, Wasy M, Sergent S, Thomas S. Cerebral whitw matter changes (leukoaraiosis), stroke, and gait disturbance. *J Am Geriatr soc* 1997; 45: 1434-1438.
374. Dennis P. Briley, Shamshad Haroon, Susan M. Sergent, Stuart Thomas. Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality?. *Neurology* 2000; 54 (1): 90.
375. Lopez OL, Becker JT, Jungreis CA, et al. Computed tomography –but not magnetic resonance imaging- identified periventricular white-matter lesions predict symptomatic cerebrovascular disease in probable Alzheimer,s disease. *Arch Neurol* 1995;52:659-664
376. Kerber KA, Enrietto JA, Jacobson KM, Baloh RW. Disequilibrium in older people: a prospective study. *Neurology* 1998;51:574-580.
377. Almkvist O, Wahlund L-o, Andersson-Lundman G, Basun h, Backman L. White matter hyperintensity and neuropsychological functions in dementia and healthy aging. *Arch Neurol*. 1992; 49: 626-632.
378. T Patankar , E. Widjaja , H. H. Chant, C. Mc Colulm, R. Baldwin, S. Jeffries, C. Sutcliffe, A. Burns and A. Jackson. Relationship of deep white matter hyperintensities and cerebral blood flow in severe carotid artery stenosis. *Eurp Joern Of Neurology*. 2006 Jan;13(1):10-6.

379. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Hachinski VC, Fox AJ, Barnett HJ.
Lack of relationship between leukoaraiosis and carotid artery disease.
The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial.
Arch Neurol. 1995 Jan;52(1):21-4.
380. N. Altaf, L. Daniels, P.S. Morgan, J. Lowe, J. Gladman, S.T. MacSweeney, A. Moody and D.P. Auer. Cerebral white matter hyperintensities lesions are associated with unstable carotid plaques. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006 Jan;31(1):8-13. Epub 2005 Oct 14
381. Bots ML, van Swieten Jc, Breteler MMB, De Jong PTVM, van Gijn J, Hofman A, Grobbee DE. Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study. Lancet 1993; 341:1232-1237
382. Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan n, Jungreis CA, Price TR, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Lacunar Infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. Arch Neurol.1998;55:1217-1225